

# DİYARBAKIR'DA GÖRÜLEN MENİNGOKOKAL MENENJİT VAKALARI SONRASI NEISSERIA MENINGITIDIS TAŞIYICILIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Neriman Şahiner,<sup>1</sup> Dr. Efsun Akbaş,<sup>2</sup> Dr. Selin Nar,<sup>2</sup> Doç. Dr. Berrin Esen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Kırıkkale

<sup>2</sup> Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Ankara

## ÖZET

**Amaç:** *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı toplumdaki bulaşmanın asıl sebebi olarak bilindiğinden, asemptomatik taşıyıcılık oranının belirlenmesi önemlidir. Bu araştırma, Diyarbakır'da iki aylık bir dönemde beklenenin üstünde meningokok menenjit vakasının görülmesinin ardından planlanmış olup; vakalarla yakın teması olan bireylerde ve genel popülasyonda taşıyıcılık oranlarının belirlenmesi, izolatların tiplendirilmesi ve epidemiyolojik açıdan tartışılması amaçlanmıştır.

Ayrıca taşıyıcılığın yaş, cinsiyet, sigara içme, hane halkı sayısı gibi faktörler ile ilişkisi incelenmiştir.

**Materyal ve Metod:** Toplam 255 (yakın temaslı n=69; normal popülasyon n=186) nazofarinks örneği toplanmış ve spesifik vasatlar kullanılarak kültürleri yapılmıştır.

**Bulgular:** İncelemeler sonucunda genel taşıyıcılık oranı %2,4 (6/255) bulunmuş; en yüksek oranın %3,4 ile 5-9 yaş grubuna ait olduğu görülmüştür. Taşıyıcılık oranları, çoğunluğu kemoprofilaksi almış olan temaslı grubunda %1,5 iken, normal popülasyonda %2,7 olarak belirlenmiştir. Yakın temaslı olan gruptan izole edilen tek izolat, W135 olarak tiplendirilmiştir. Normal popülasyonu temsil eden gruba ait beş izolattan biri X olarak tiplendirilmiş; dördü ise herhangi bir serogruba dahil edilememiştir.

**Sonuç:** *N. meningitidis* serogrup W135'in Suudi Arabistan'da 2000 ve 2001 Hac dönemlerinde görülen salgınlardan sorumlu olması ve 2004 yılında W135'in neden olduğu bir vakanın ülkemizde de saptanmış olması, bu patojenin önemini artırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Neisseria meningitidis*, W135, asemptomatik taşıyıcılık Nobel Med 2011; 7(3): 28-35

# INVESTIGATION OF NEISSERIA MENINGITIDIS CARRIAGE AND ITS RISK FACTORS FOLLOWING A CLUSTER OF MENINGOCOCCAL DISEASE IN DIYARBAKIR

## ABSTRACT

**Objective:** Because the *Neisseria meningitidis* carriage is known as a major cause of its transmission, determination of the asymptomatic carriage rate in community is important. This study was planned to verify the carriage rates in close contacts and in general population, typing isolates and discussing them in epidemiological manner following cases of meningococcal diseases over than estimated for the two months period in Diyarbakir. In addition, relationship between *N. meningitidis* carriage and the risk factors -e.g. age, sex, smoking, number of household members- was also investigated.

**Material and Method:** A total of 255 nasopharyngeal samples (close contacts n=69; normal population n=186)

were collected and cultured onto specific media.

**Results:** General carriage rate was found to be 2.4% (6/255). The highest rate was seen in the 5-9 year age group as 3.4% (2/59). Carriage rate among close contacts most of whom taken chemoprophylaxis was 1.5% whereas the rate was calculated as 2.7% in normal population. Only one isolate, which is also single isolate from the group of close contacts, was serogrouped as W135. One of the isolates from five members in the representing group of normal population was defined as serogroup X while the remaining four could not be serogrouped.

**Conclusion:** Since *N. meningitidis* serogroup W135 was responsible from the epidemics during the Haj seasons in Saudi Arabia in 2000 and 2001, and a case caused by W135 was also reported in our country in 2004, increase in rate of carriage is important for this pathogen.

**Key Words:** *Neisseria meningitidis*, W135, asymptomatic carriage. *Nobel Med 2011*; 7(3): 28-35

## GİRİŞ

*N. meningitidis*'in neden olduğu meningokokal hastalık tüm dünyada morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklar arasındadır; hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde görülmekte, epidemilere neden olabilmektedir.<sup>1,2</sup> Etken mikroorganizma enfekte hastalar veya asemptomatik nazofaringeal taşıyıcıların solunum sekresyonları ile insanlara bulaşır. *N. meningitidis* taşıyıcısı olmak, invaziv hastalık için de önemli bir risk faktörüdür.<sup>3</sup> Taşıyıcıların bir kısmında patojen kapsüllü meningokok kökenlerinin yerleştiği görülmekte ve bu tür taşıyıcılık enfeksiyonu başkalarına aktarmanın da temelini oluşturmaktadır.<sup>1,4-8</sup> Ülkemizde meningokoksik hastalık tanısı genellikle klinik gözleme, hızlı antijen saptama tekniklerine veya bakterinin mikroskopta görülmesine dayalıdır. Bu durumlarda etken elde edilemediğinden, hastalığa yol açan kökenlerin daha ileri incelenmesi de mümkün olamamaktadır. Kültürlerde etkenin ürediği durumlarda ise çoğu kez tiplendirme yapılamadığından hastalığa neden olan serogruplara dair yeterince veri toplanamamaktadır. Taşıyıcılık oranlarının araştırılması amacıyla yapılan tarama çalışmalarında değişik bölgelerde meningokok taşıyıcılığının %1-50 arasında değiştiği ve bu çalışmalarda izole edilen meningokokların genellikle kapsülsüz serogruplandırılmayan suşlar veya patojen olmayan serogruplara dahil olduğu bildirilmiştir.<sup>1,4-8</sup>

Bu çalışma Diyarbakir ilinden 2003 yılı Aralık ayından itibaren Sağlık Bakanlığına bildirilen meningokokal menenjit vakalarının sıklığında bir artış olduğu-

nun tahmin edilmesinin ardından; menenjitli vakalarla yakın teması olan bireylerde ve genel popülasyonda *N. meningitidis* taşıyıcılık oranlarının araştırılması ve izole edilen *N. meningitidis* suşlarının serogruplarının belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

### Araştırma grubu

Bu çalışmaya, epidemik menenjitli vakalarla yakın teması olan bireylerden ve normal popülasyondan temaslı olmayan ancak taşıyıcılık açısından yüksek riskli bireylerden oluşan iki grup dahil edildi. Saha çalışması, 3-6 Mayıs 2004 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırmanın başlangıcında bir anket formu oluşturuldu ve çalışma kapsamına alınan her bireyin demografik bilgileri, temaslı ise kemoprofilaksi alıp almadığı, ilişkili olduğu hastaya yakınlık derecesi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, son bir ayda antibiyotik kullanımı ve üst solunum yolları enfeksiyonları (ÜSYE) semptomları gibi risk faktörleri sorgulandı.

### Örnekler

Nazofaringeal sürüntü örnekleri ince polyester uçlu, kolayca esneyebilen burgulu alüminyum şaftlı eküvyon çubuğu ile alındı. Amies transport besiyerine alınan nazofaringeal örnekler en geç altı saat içinde laboratuvara ulaştırıldı.

### Besiyerleri ve Kültür

*N. meningitidis* izolasyonunda genel besiyeri olarak %5 koyun kanlı agar ve seçici besiyeri olarak Modifiye →

DIYARBAKIR'DA GÖRÜLEN  
MENİNGOKOKAL MENENJİT  
VAKALARI SONRASI  
NEISSERIA MENINGITIDIS  
TAŞIYICILIĞININ VE  
RİSK FAKTÖRLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI

Tablo 1: Tüm bireylerin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı										
Yaş grubu	Temaslı				Temaslı olmayan				Toplam	
	Erkek		Kadın		Erkek		Kadın		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
0-4	6	2,3	4	1,6	21	8,2	9	3,5	40	15,7
5-9	12	4,7	11	4,3	18	7,1	18	7,1	59	23,1
10-14	10	3,9	11	4,3	42	16,5	14	5,5	77	30,2
15-19	-	-	1	0,4	32	12,5	5	2,0	39	15,3
20-24	-	-	2	0,8	2	0,8	3	1,2	7	2,7
25-29	-	-	4	1,6	2	0,8	3	1,2	9	3,5
≥30	3	1,2	5	2,0	5	2,0	11	4,3	24	9,4
<b>Toplam</b>	31	12,2	38	14,9	122	47,8	63	24,7	255	100

Tablo 2: Çalışma gruplarında bazı demografik özelliklerin, risk faktörlerinin ve N.meningitidis kolonizasyonunun dağılımı				
	Temaslı (n=69)	Temaslı olmayan (n=186)	Toplam (n=255)	N.meningitidis izole edilen
<b>Ortalama yaş</b>	13,80±11,57 (0,25-70,0)	13,75±10,99 (0,25-69,0)	13,77±11,57 (0,25-70,0)	13,75±16,89 (0,50-47,0)
<b>Cinsiyet dağılımı</b>				
Kadın	38 (%55,1)	63 (%33,9)	101	0/101
Erkek	31 (%44,9)	123 (%66,1)	154	6/154
<b>Meslek dağılımı</b>				
Öğrenci	40 (%58,0)	123 (%66,1)	163	3/163
Çocuk (okul öncesi)	14 (%20,3)	39 (%30,0)	53	2/53
Ev hanımı	11 (%15,9)	17 (%9,1)	28	0
<b>Ev halkı ortalama nüfusu</b>	6,08±1,32	8,07±3,05	7,54±2,83	8,17±2,14
<b>Risk faktörü varlığı</b>				
Siğara içiciliği	4 (%5,8)	12 (%6,4)	16	0
Geçirilmiş ÜSZE	9 (%13,0)	23 (%12,4)	32	1/32
Son bir ayda antibiyotik kullanımı	8 (%11,6)	30 (%16,1)	38	1/38
<b>N.meningitidis izole edilen</b>	1 (%1,5)	5 (%2,7)	6	-
W135	1	0	1	-
X	0	1	1	-
Gruplandırılmayan	0	4	4	-

New York City medium (MNYC) kullanıldı. *N. meningitidis*'e spesifik üremeleri değerlendirmek için MNYC'den yararlanıldı; şüpheli koloniden ileri identifikasyon esnasında karbonhidrat kullanımını incelemek için ise cystine tryptic agar kullanıldı. Ayrıca nitrat redüksiyonu için nitrat broth, DNAaz aktivitesini değerlendirmek için DNAaz besiyeri kullanıldı.

MNYC; GC Agar Base'in (36 g/L; Oxoid) otoklavda sterilizasyonundan sonra, içine 75°C'de at kanı (1/10 atkanı/besiyeri) ve 55°C'de glukoz (0,5 g/L), yeast

extract (0,2 g/L), vancomycin-HCl (2 mg/L; Ambresco), colistine sulphate (5,5 mg/L; Sigma), trimethoprim (5 mg/L; Serva), amphotericin B (1,2 mg/L; Sigma) eklenerek hazırlandı. Cystine tryptic agar; L-Cystine (0,5 g/L), tryptone (20 g/L), sodyum klorid (5 g/L), sodyum sülfid (0,5 g/L), fenol kırmızısı (17 mg/L) ve agar (3 g/L) karışımının otoklavda sterilizasyonu ile; karbonhidrat asimilasyon besiyeri ise şeker/besiyeri oranı 1/100 olacak şekilde, filtrasyon ile steril edilmiş glukoz, maltoz, laktöz ve sükröz şeker solusyonlarının cystine tryptic agara 55°C'de eklenmesiyle hazırlandı. Çalışma süresince tüm besiyerlerinin ve testlerin kontrolleri için Refik Saydam Kültür Koleksiyonu'ndan (RSKK) temin edilen *N. meningitidis* RSKK 643 ve 645, *N. flava* RSKK 650, *N. flavascens* RSKK 652, *N. pharyngeis* RSKK 657, *N. sicca* RSKK 654 kökenleri kullanıldı.

Epidemik menenjitli vakalarla yakın teması olan bireyler ve sağlıklı bireylerden alınan toplam 255 nazofaringeal sürüntü örneği laboratuvara ulaştırıldığında, önceden oda ısısına getirilmiş %5 koyun kanlı agara ve MNYC'ye tek koloni ekimleri yapıldı. Plaklar 37°C'de inkübe edildi ve 24, 48, 60 saatlik inkübasyonlar sonunda şüpheli kolonilerin varlığı açısından değerlendirildi.

### Şüpheli kolonilerden ileri identifikasyon

MNYC selektif besiyerinde üreyebilen, oksidaz (+), katalaz (+) ve Gram negatif diplokok olduğu saptanan koloniler *N. meningitidis* olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla ileri incelemeye alındılar. Karbonhidrat kullanımını test etmek için asimilasyon besiyerine ekimler yapıldı. Ayrıca 22°C'de kanlı agarda üreme özelliği, nitrat redüksiyonu ve DNAaz aktivitesi değerlendirildi. Glukoz ve maltozu kullanarak asit oluşturan, laktöz ve sükrözü kullanmayan, 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda MNYC besiyerinde üreyen, 22°C'de kanlı agarda üremeyen, nitratı indirgemeyen ve DNAaz negatif koloniler *N. meningitidis* olarak tanımlanmış olan bu izolatların *N. meningitidis* oldukları ayrıca Rapid NH System (Remel) ile de doğrulandı.

### Serogrupların belirlenmesi

Serogrupları belirlemek üzere ticari olarak mevcut polivalan (Poly: A-D ve Poly 2: X,Y,Z; Difco) ve monovalan (A, B, C, D, X, Y, Z, W135, Z'; Difco) antiserumlar kullanıldı. Spontan aglütinasyon gözlenmeyen bakteri süspansiyonlarına önce polivalan sonra monovalan antiserumlar uygulandı; 2-4 dakika içinde aglütinasyon olması pozitif sonuç olarak kabul edildi.

Sonuçların istatistiksel analizinde Khi-Kare ve Fisher's Exact test, Lojistik Regresyon Analizi ve Student's t testi kullanıldı. →

## BULGULAR

Diyarbakır ilinin merkezinden ve Ergani ilçesinden İl Sağlık Müdürlüğüne epidemik menenjit olarak rapor edilmiş vakalarla temas etmiş toplam 69 birey bu çalışmanın temaslı grubunu oluşturmuştur. Normal populasyonu temsil eden grup ise rasgele örnekleme yöntemi ile, Diyarbakır merkezinin sosyoekonomik düzeyi düşük bir bölgesinden seçilen 126 birey ve yatılı ilköğretim bölge okulundan seçilen 60 öğrenci ile oluşturulmuştur.

Araştırmaya alınan tüm bireylerin %30,2'sini 10-14 yaş grubu oluşturmaktadır; bunu sırasıyla 5-9 (%23,1), 0-4 (%15,7) ve 15-19 (%15,3) yaş grupları izlemektedir. Tüm bireylerin %84,3'ünün 20 yaş altında toplandığı dikkati çekmektedir (Tablo 1). Yaş ortalaması  $13,77 \pm 11,57$  (3 ay-70 yaş) olarak hesaplanmış olup cinsiyete göre dağılım %60,4 (154/255) oranı ile erkek ağırlıklıdır (Tablo 2). Hane halkı nüfusu, temaslılar arasında ortalama  $6,08 \pm 1,32$  (en az 2, en fazla 8 kişi) ve normal populasyonu temsil eden grupta  $8,07 \pm 3,05$  (en az 3, en fazla 15 kişi) olarak bulunmuştur (Tablo 2). Temaslı bireylerin %91'inin (63/69) örneklerin alınmasından önce kemoprofilaksi aldığı kaydedilmiştir.

Toplam 255 örneğin altısında (%2,4) *N. meningitidis* izole edilmiştir. Beş izolat normal populasyonu temsil eden gruba ait olup (%2,7), antiserumlarla yapılan tiplendirme sonucunda dördü aglütinasyon vermezken biri serogrup X olarak tanımlanmıştır. Bu izolatların dördü (%3,17) sosyoekonomik düzeyi düşük bölgede yaşayan bireylerden, biri de (%1,6) yatılı ilköğretim bölge okulu öğrencisinden elde edilmiştir. Epidemik menenjit vakaları ile temaslı gruptan ise yalnızca bir (%1,5) *N. meningitidis* izole edilmiş olup W135 olarak tiplendirilmiştir (Tablo 2 ve 3).

Altı *N. meningitidis* izolatının serogrupları, taşıyıcılarının demografik bilgileri ve taşıyıcılık için sahip oldukları risk faktörlerinin dağılımı Tablo 3'de gösterilmektedir.

Bu çalışmada meningokok izolasyon oranı erkekler için %3,9 iken, kadınların hiçbirinde *N. meningitidis* izole edilmemiştir ( $p < 0,05$ ). Yaş gruplarına göre incelendiğinde en yüksek *N. meningitidis* izolasyon oranının %3,4 ile 5-9 yaş grubuna ait olduğu görülmüştür; bunu sırasıyla 10-14 (%2,6) ve 0-4 (%2,5) yaş grupları takip etmektedir. Meslek gruplarına göre izolasyon oranlarına baktığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). Temas durumuna göre izolasyon dağılımına bakıldığında; temaslı olmayanlarda daha yüksek oranda *N. meningitidis* izole edilmiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 3:** *N. meningitidis* taşıyıcısı olduğu belirlenen olguların özellikleri

Taşıyıcı	Serogrup	Yaş	Cins	Temas durumu	Kemoprofilaksi	Bulunan risk faktörleri
S.D.	W135	7 yaş	E	Temaslı	Almış	-
Y.B.	X	6 ay	E	TD	Almamış	Son bir ayda antibiyotik kullanmış
A.V.	GØ	47 yaş	E	TD	Almamış	-
U.P.	GØ	5 yaş	E	TD	Almamış	-
F.D.	GØ	11 yaş	E	TD	Almamış	-
M.D.	GØ	14 yaş	E	TD	Almamış	Üst solunum yolu enfeksiyonu

TD: Temaslı değil GØ: Gruplandırılmayan

**Tablo 4:** Türkiye'de menenjit tanısı ile izlenen çeşitli serilerde etkenin gösterilebildiği vakalar, *N. meningitidis*'in etken olduğu vakalar ve genel olarak menenjit mortalite oranları

Araştırmacı ve Yayın yılı	Toplam menenjit vakası (n)	Etkenin izole edildiği vaka (n)	N.meningitidis izole edilen vaka		Toplam mortalite (%)
			n	%	
Aygün ve ark, 2001 <sup>10</sup>	76	27	13	48	20
Ulusoy ve ark, 1995 <sup>16</sup>	148	148	42	28	18
Alp ve ark, 2001 <sup>9</sup>	67	15	4	27	34
Aygençel ve ark, 1998 <sup>18</sup>	99	27	6	22	28
Özkozacı ve ark, 2002 <sup>17</sup>	149	16	2	13	5
Baylan ve ark, 1999 <sup>12</sup>	386	59	7	12	-
Sünbül ve ark, 1999 <sup>11</sup>	130	42	3	7	-
Torun ve ark, 1997 <sup>19</sup>	800	328	14	4	-

Taşıyıcılık oranının, kültür alınmadan önceki ay içinde ÜSYE geçirenler arasında (%3,1) geçirmeyenlerinkinden (%2,2) daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p > 0,05$ ). Aynı şekilde önceki bir ay içinde antibiyotik kullananlarda %2,6, kullanmayanlarda ise %2,3 oranında meningokok taşıyıcılığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

*N. meningitidis*'in solunum sekresyonları ile insanlara bulaşmasında asıl kaynak asemptomatik nazofarıngeal taşıyıcılar olduğundan toplumda taşıyıcılık oranının belirlenmesi önem kazanmaktadır; elde edilen izolatların serogrup ve serotipinin belirlenmesi ise epidemiyolojik açıdan gereklidir. Taşıyıcı olmak invaziv hastalık için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, hastalığın gelişmesi başka faktörlere de ihtiyaç duyar; konak özellikleri, çevresel şartlar ve kazanılan suşun nitelikleri önem kazanır.

Ülkemizde menenjit morbiditesi, mortalitesi, etkenlerinin dağılımı ve klinik seyri konusunda sınırlı bazı çalışmalar<sup>9-12</sup> ile Sağlık Bakanlığı kaynakları<sup>13,14</sup> dışında yeterli veri yoktur. Türkiye'de son 10 yılda Sağlık Bakanlığına yapılan menenjit bildirimleri incelen-

**DIYARBAKIR'DA GÖRÜLEN MENİNGOKOKAL MENENJIT VAKALARI SONRASI NEISSERIA MENINGITIDIS TAŞIYICILIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Tablo 5:** Türkiye’de yapılan çeşitli araştırmalarda *N. meningitidis* taşıyıcılık oranları ve tip dağılımının karşılaştırma tablosu

Araştırmacı ve Yayın yılı	Örneklem (n)	N.meningitidis		Tip dağılımı
		n	%	
Bakır ve ark., 2001 <sup>23</sup>	1382	17	1,2	Grup Y(9), B(5), A(1), D(1), W135(1)
Punar ve ark., 2001 <sup>21</sup>	84	18	21	Grup C(5), A(2), B(2), W135(1), Gruplandırılmayan(8)
Hacıbektaşoğlu ve ark.,1993 <sup>22</sup>	98	27	28	Grup C
Erbaş ve ark., 1989 <sup>26</sup>	223	33	15	-
Bizim çalışmamız, 2004	255	6	2,4	Grup W135(1), X(1), Gruplandırılmayan(4)

diğinde; morbidite hızının 1997 yılında en yüksek seviyesine ulaştığı (2,18/100.000; n=1366) ve bu tarihten itibaren 2000 yılına kadar düşüş gösterdiği (0,71/100.000; n=485) izlenmektedir (Şekil 1). 2001-2003 yılları arasında ise bildirilen vaka sayılarında yeniden hafif bir yükselme görülmüştür (100.000’de 0,87-0,97). 2003 yılında bildirilen menenjit insidansının illere dağılımı karşılaştırıldığında Diyarbakır ili (4,62/100.000), Gaziantep (17,54/100.000) ve Elazığ’dan (14,49/100.000) sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Mortalite hızları ise Türkiye genelinde 1997’den sonra, önceki yıllara göre daha düşük seyretmiştir (Şekil 1). 2004 yılından itibaren uygulamaya konan yeni bildirim sistemi “standart vaka tanımları”ni esas almaktadır ve artık enfeksiyon hastalığı bildiriminin klinik gözleme dayalı değil, daha ziyade laboratuvarından elde edilmiş somut bulgulara dayalı olmasını öngörmektedir. Vaka bildiriminde yakın zamana dek klinik gözleme dayalı tanı yaklaşımının yaygın olması ve çoğunun laboratuvarca doğrulanmadığı dikkate alınır, Sağlık Bakanlığı’na bildirilmiş olguların ne kadarının meningokokal menenjit olduğu, bu nedenle tartışmalıdır.

Son 35 yılda yayınlanmış araştırmalar incelendiğinde; 1973-1976 yılları arasında Ankara’da bir meningokok menenjit salgını yaşandığı; salgın sırasında Türkiye’nin tüm bölgelerinden gelen vakalar ile karşılaşıldığı anlaşılmaktadır.<sup>15</sup> Literatürde, sonraki yıllarda ülke genelini etkileyen büyüklükte bir menenjit epidemisine rastlanmamıştır. Öte yandan yapılan farklı çalışmalardan, ülkemizde, sporadik bakteriyel menenjit etkenleri arasında *N. meningitidis*’ in ilk sıralarda yer aldığı ve belirgin mortalite nedeni olduğu söylenebilir (Tablo 4).<sup>9-12,16-19</sup> Türkiye’de meningokok-sik menenjitli hastalardan elde edilen izolatların antijenik tiplendirmesi de çoğu kez yapılamamaktadır. İzolatların tiplendirilmesi ile elde edilen sonuçların yer aldığı az sayıda araştırmadan birinde 1973-1976 Ankara salgınında; elde edilen izolatların çoğunluğunu serogrup B ve C’nin oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Yakın dönemde ise Doğanç ve ark.<sup>20</sup> tarafından sero-

grup W135 izole edilmiş bir vaka bildirimi mevcuttur.

Çeşitli çalışmalarda meningokok taşıyıcılık oranları da araştırılmıştır; bunlardan bazıları ülkemizde rastlanan *N. meningitidis* serogrupları hakkında da fikir vermektedir (Tablo 4). Punar ve ark.<sup>21</sup> İstanbul’da bir ilkokulda yapmış oldukları çalışmada 84 öğrencinin %21’inden *N. meningitidis* izole etmişler; izolatların yaklaşık yarısının serogruplandırılmayan kökenler olduğunu bulmuşlardır. Hacıbektaşoğlu ve ark.<sup>22</sup> meningokok menenjitisi tanısıyla yatan bir hastanın yakın çevresindeki 98 kişinin %28’inde *N. meningitidis* saptamış ve izolatları serogrup C olarak tanımlamışlardır. Türkiye’deki en geniş çaplı taşıyıcılık araştırması ise Bakır ve ark.<sup>23</sup> tarafından 2001 yılında gerçekleştirilmiş; yaşları 0-10 yaş arasında değişen 1382 sağlıklı çocukta *N. meningitidis* taşıyıcılığı %1,23 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada izolatların dağılımı en sık serogrup Y ve B’nin görüldüğünü, birer izolasyonla A, D ve W135’in nadir olduğunu, serogrup C’ye ise hiç rastlanmadığını ortaya koymuştur.

Ülkemizde, yakın zamana dek meningokokal hastalık tanısının klinik bulgulara dayalı olarak konulması nedeniyle Sağlık Bakanlığına yapılmış bildirimler hastalığın görülme sıklığı hakkında sınırlı bir fikir vermektedir. Ülkemizde yapılan sınırlı sayıda araştırmadan, menenjit etkenleri arasında *N. meningitidis*’in önemli bir yer tuttuğu ve önemli bir mortalite nedeni olduğu anlaşılmaktadır ancak pek az durumda etkenin antijenik tipinin gösterildiği dikkati çekmektedir. Çeşitli taşıyıcılık araştırmaları ise toplumda *N. meningitidis* kolonizasyon sıklığının %1,2’den %30’lara kadar değişik oranlarda olabildiğini göstermektedir ancak bu araştırmaların bazılarında antijenik tiplendirme yapılmıştır. Eldeki bilgiler; gerek hastalık etkeni olan, gerekse taşıyıcılardan izole edilen kökenlerin yıllar içinde epidemiyolojik bir değişime işaret edip etmediği hakkında bilgi vermemektedir. Taşıyıcılığı etkileyen faktörlerin neler olabileceği ise, sınırlı sorgulamalar hariç bugüne dek hiç araştırılmamıştır.

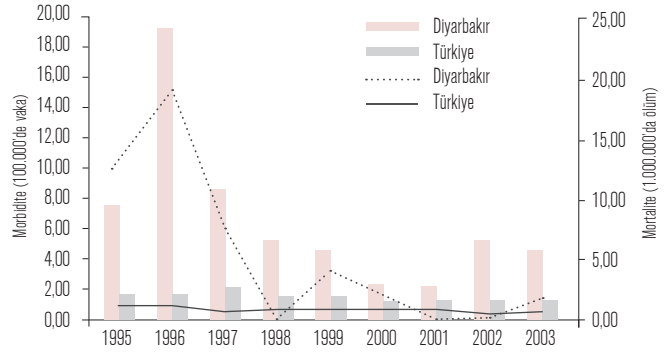
Bizim araştırmamız; menenjit olgularının sayısının arttığı bildirilen bir bölgede hastalar ile yakın temaslarının oluşturduğu bir grupta ve yakın temas olmayanlar arasında *N. meningitidis* taşıyıcılık oranını belirlemek, izolatların antijenik dağılımını araştırmak, bölgede dolanan virulan suşlar hakkında bilgi edinmek, bilinen risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, sigara içimi, ÜSYE, antibiyotik kullanımı ve hane halkı sayısı v.b.) *N. meningitidis*’in kolonizasyon oranlarına etkisini belirlemek amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak yaşları 3 ay ile 70 yıl arasında değişen toplam 255 bireyin oluşturduğu tüm gruplarda *N. meningitidis*’in taşıyıcılık prevalansı %2,4 olarak bulun-→

muştur. Çalışmamızda taşıyıcılık saptadığımız altı olgudan beşinin 14 yaşın altında olması özellikle çocukluk döneminde taşıyıcılığın daha yüksek olabileceğini akla getirmektedir ancak yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Cardenosa ve ark.nın<sup>24</sup> temaslarda yaptıkları araştırmada en yüksek taşıyıcılık oranı bizim çalışmamızdaki ile benzer şekilde 5-9 yaş grubunda görülmüştür. Marks ve ark.<sup>25</sup> ise, Kanada'da 1238 asemptomatik bebek ve çocukta *N. meningitidis* taşıyıcılığını araştırmışlar ve taşıyıcılık oranını %2,4 olarak saptamışlardır. Öte yandan Türkiye'de yapılan değişik çalışmalardan; çocukluk yaş gruplarında taşıyıcılık oranlarının geniş bir aralıkta (%1,2-%21) değişebildiği anlaşılmaktadır.<sup>21,23,26</sup>

Meningokok enfeksiyonu görüldüğünde, temaslılar arasında patojen kökenlerin taşıyıcılarına rastlanabilir.<sup>27,28</sup> Bunun önemi meningokokal hastalıklı vakaların ev içi temaslılarının, sekonder vakaların gelişimi açısından yüksek risk grubu teşkil etmesinden ileri gelmektedir; temaslarda hastalığın gelişme riskinin genel popülasyona göre 500-800 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>1</sup> Meningokokal hastalıklı bir vaka ile temas derecesinin taşıyıcılığa etkisinin incelendiği bir çalışmada araştırmacılar; ev halkı temaslılarında diğer temaslılara göre daha yüksek oranda taşıyıcılık tespit etmişlerdir.<sup>5</sup> Bizim araştırmamızda ise aksine; temaslı olmayan bireylerin oluşturduğu grupta taşıyıcılık oranı %2,7 (5/186) iken vaka temaslılarının oluşturduğu grupta %1,5 (1/69) bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çelişkili durum temaslı grubunu oluşturan bireylerin büyük kısmının (63/69) örnek alınmasından önceki dönemde kemoprofilaksi almış olmaları ile açıklanabilir. Hastaların yakın çevrelerinin enfeksiyondan korunması, profilaksiyle mümkündür. Feldman "eğer taşıyıcı yoksa vaka da yoktur" ilkesinden hareketle, temaslı profilaksisinin taşıyıcılığı, dolayısıyla vakaları azaltacağını öne sürer. İmmunoprofilaksinin; etkisini uzun sürede göstermesi, serogruba spesifik olması ve taşıyıcılığı önleyememesi önemli dezavantajlarıdır. Sekonder vaka görülme riski, vaka ile teması takibeden ilk hafta içinde en yüksek düzeyde olduğundan, çabuk bir etki elde edilmesinde kemoprofilaksinin önemi öne çıkar.<sup>1</sup> Dolayısı ile meningokokal menenjitte şüphelenildiği anda temaslılarına kemoprofilaksi verilmesi yaygın ve standart bir uygulamadır. Ancak temaslı araştırmalarında kemoprofilaksi sonrası örnekleme yapılması durumunda kolonizasyon değerlerinin kemoprofilaksi almamış temaslılarından farklı bulunabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Ülkemizde yapılan bir diğer araştırma da kemoprofilaksinin kolonizasyon üzerine etkisini tipik bir şekilde göstermektedir. Söz konusu çalışmada *N. meningitidis* menenjitli tanısıyla yatan bir hastanın yakın çevresin-



**Şekil 1.** Sağlık Bakanlığı'na yapılan bildirimlere göre Türkiye genelinde ve Diyarbakır ilinde 1995-2003 yılları arasında menenjit vakalarının morbidite ve mortalite hızları<sup>13</sup>

deki 98 kişide nazofaringeal taşıyıcılık oranı rifampisin verilmeden önce %28 iken, rifampisin kullanımından sonra %3 bulunmuştur.<sup>22</sup> Araştırmamıza temaslı olan ve olmayan gruplarda taşıyıcılık oranlarının çelişkili bulunmasına dair diğer bir açıklama ise; incelediğimiz temaslı grubunun ilişkili oldukları vakaların akut pürülan menenjit oldukları bilgisinin haricinde kesin mikrobiyolojik tanıların mevcut olmayışında yatıyor olabilir. Literatürde, *N. meningitidis*'in etken olduğu menenjit vakalarının temaslıları ile diğer patojenlere bağlı menenjit temaslılarını karşılaştıran taşıyıcılık araştırmaları da mevcuttur. Olcén ve ark.nın<sup>7</sup> çalışmasında endemik şartlarda meningokokal hastalıklı ve *H. influenzae* veya *S. pneumoniae* menenjitli iki grup hastanın 64'er aile bireyinde *N. meningitidis* taşıyıcılık prevalansı incelenmiştir. İlk grupta taşıyıcılık oranı %39 olarak saptanırken, ikinci grupta %1,6 olarak belirlenmiştir. İlk gruptaki yüksek taşıyıcılık oranı, ayrıca, meningokokal hastalıklı vakaların aile bireylerindeki artmış enfeksiyon riskini açıklar niteliktedir.

Aktif sigara içiciliğinin *N. meningitidis* taşıyıcılığını artırdığına yönelik birçok çalışma vardır.<sup>6,8,29</sup> Bu çalışmada sigara içen bireylerin hiçbirinde taşıyıcılık saptanmamıştır; ancak, sigara içen bireylerin bu risk faktörünü değerlendirmeye yeterli olmayacak kadar az sayıda olduğunu belirtmekte fayda vardır.

Her ne kadar bu araştırmada çeşitli risk faktörleri göz önüne alınmış olsa da saptadığımız taşıyıcı sayıları, literatürde taşıyıcılığı etkileyebilen bu değişkenler açısından yorum getirilmesini güçleştirmektedir. Örneğin; kalabalık yaşam ortamlarının meningokok bulaşmasını hızlandırdığı ve taşıyıcılığı artırdığı iyi bilinmektedir.<sup>30</sup> Bizim çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte temaslı ve temaslı olmayan grupların toplamında ortalama hane halkı sayısı 7,54±2,83 iken, taşıyıcılarda 8,17±2,14 olarak bulunmuştur ( $p>0,05$ ). Geçirilmiş ÜSYE de *N. meningitidis* taşıyıcılığı için bir risk faktördür.<sup>7</sup> Taşıyıcılık oranlarımız ÜSYE geçirenlerde %3,1, geçir-

**DIYARBAKIR'DA GÖRÜLEN MENİNGOKOKAL MENENJİT VAKALARI SONRASI NEISSERIA MENINGITIDIS TAŞIYICILIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

meyenlerde %2,2 oranında bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Son bir ayda antibiyotik kullanımının taşıyıcılık riskini azalttığı yönünde raporlar da mevcuttur.<sup>4</sup> Ancak bu araştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmadır; tersine antibiyotik kullananlarda taşıyıcılık (%2,6) kullanmayanlardan (%2,3) daha yüksek oranda bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Bir toplumda farklı gruplarda herhangi bir zamandaki taşıyıcılık oranını belirlemenin bazı güçlükleri vardır; mikroorganizma, konak, çevre gibi faktörlerin yanı sıra örnek alma teknikleri ve transport koşulları da sonucu etkileyebilir.

Örnekler ya direkt olarak bekletilmeden besiyerine ekilir ya da bir taşıma vasatına batırılarak laboratuvarda ekilmek üzere transport edilir. İngiltere’de referans merkezi olan Sağlık Koruma Ajansının (Health Protection Agency; HPA) önerdiği prosedürlere göre direkt ekim yerine laboratuvar ekimi esas alınmaktadır ve uygun şartlarda transport yapılması halinde *N. meningitidis* izolasyon oranının önemli derecede etkilenmediği ifade edilmektedir.<sup>31</sup> Çalışmamızda alınan nazofaringeal örnekler Amies transport besiyeri içerisinde en geç altı saat içinde laboratuvara ulaştırıldığından, meningokok izolasyonunun bu gecikmeden etkilenmediği kabul edilebilir.

Çeşitli çalışmalarda orijinal ya da MNYC besiyerinin, Thayer-Martin ile karşılaştırılabilir özellikte hatta ondan daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>32</sup> Bu durum MNYC’de kullanılan zenginleştirici faktörlere bağlı olabilir. Thayer-Martin ve Martin-Lewis besiyerlerinden farklı olarak bu besiyerine eklenen at serumu nazlı üreyen mikroorganizmalar için önemli bir büyüme faktörüdür. Benzer şekilde besiyerinde maya özütünün bulunuşu mikroorganizmanın üremesini stimüle eder. Young orijinal besiyeri formülünün yerine ticari bir baz (Difco GC medium baz) koyarak New York City mediumu modifiye etmiştir. MNYC mediumun içeriğindeki zenginleştirici supplementlerin *N. meningitidis*’in üremesini daha fazla destekleyeceğini düşündüğümüzden biz de araştırmamızda bu besiyerini tercih ettik.

Meningokoklarda en yaygın kullanılan tiplendirme teknikleri kapsül ve dış membran yapılarının karakterizasyonuna dayanır. İzolatların doğru şekilde tiplendirilmesi epidemiyolojik açıdan büyük önem taşır. Şüpheli salgın vakalarını değerlendirebilmek için vakalardan elde edilen invaziv suşların tiplendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada elde edilen altı izolattın ikisi serogruplandırılabilmiş; bunlardan birinin (aynı zamanda temaslı gruptan elde edilen tek izolattın) W135, diğerinin ise X serogrubuna ait olduğu belirlenmiştir. Bir izolat otoaglutünasyon vermiş, diğer

üç izolat ise antijenik olarak tiplendirilememiştir. *N. meningitidis* taşıyıcılarında yapılan mikrobiyolojik çalışmalar izole edilen mikroorganizmaların çoğunun gruplanabilir olmadığını ya da otoaglutünasyon verdiğini göstermektedir. Ancak bir grup taşıyıcıda ise hastalığa yol açan kapsüllü meningokoklar bulunmaktadır. Bu tür taşıyıcılık sadece immünite kazanmanın değil, aynı zamanda enfeksiyonu başkalarına aktarmanın da temelini oluşturduğundan önemlidir.

W135 kökenleri, Suudi Arabistan’da 2000 ve 2001 yıllarında hacılar arasındaki salgınlardan sorumlu bulunmuş olup, Türkiye’den her yıl hacca giden binlerce insan olması sebebiyle dikkatleri üzerine toplamaktadır. Araştırmamızda menenjit vaka temashıları grubundan elde edilen tek izolat W135 olarak tiplendirilmiştir. Türkiye’de Mayıs 2004 tarihinde Doğanca ve ark. tarafından serogrup W135’in neden olduğu bir vaka bildirimi yapılmıştır.<sup>20</sup> Bakır ve ark.’nın 2001 yılında asemptomatik bir taşıyıcıdan elde ettikleri bir W135 izolatu bildirilmiş olmakla birlikte Türkiye’de *N. meningitidis* W135’in neden olduğu meningokokal hastalık daha önce hiç rapor edilmemiştir.<sup>23</sup> Suudi Arabistan’da 2000 yılı hac sezonu ile birlikte ortaya çıkan W135’in neden olduğu ilk büyük salgın dikkatleri bu serogrup üzerine çekmiştir.<sup>33</sup> 2000 ve 2001 yıllarında hacılar ve bu kişilerin temashılarında ortaya çıkmış olan bu salgın, hac sırasında meningokokal hastalığın epidemik paternindeki değişikliğin bir göstergesi olmuş ve Suudi Arabistan 2002 hac sezonundan itibaren aşılama politikasını değiştirmiş, ikili aşı yerine dördümlü aşı (A, C, Y, W135) kullanılmasını önermiştir. Türkiye’de de 2002 ve 2003 yıllarındaki hac sezonunda tüm hacılar dördümlü meningokokal polisakkarit aşısı ile aşılanmışlardır.

Özetleyecek olursak bu çalışmada ülkemizde epidemik menenjit için yüksek riskli bir bölge olan Diyarbakır ilinde, *N. meningitidis* taşıyıcılığı araştırılmıştır. Çalışmamızda tüm bireylerdeki %2,4 olan taşıyıcılık oranı; çoğunluğu kemoprofilaksi almış olan temaslı grupta %1,5 iken, temaslı olmayan grupta %2,7 olarak belirlenmiştir. Temaslı grupta elde ettiğimiz tek izolat W135 olarak tiplendirilmiştir. Söz konusu taşıyıcı, dört yaşındaki vaka ile aynı evde yaşayan yedi yaşındaki kardeşidir. *N. meningitidis* W135 serogrubunun Suudi Arabistan’da 2000 ve 2001 yıllarındaki hac dönemlerinde görülen salgınlardan sorumlu olması ve Türkiye’den 2004 yılında W135 nedenli bir vaka bildiriminin yapılmış olması; bu patojenin ülkemiz için önem kazanmaya başladığını düşündürmektedir. Temaslı olmayan grupta elde edilen diğer beş izolattan biri X olarak serogruplandırılmış; dördü ise gruplandırılmamıştır. Literatürde taşıyıcılardan elde edilen izolatlardan çoğunun gruplandırılmayan kapsülsüz suşlar olduğu bilindiğinden; bu sonuç şaşırtıcı değildir.



## KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Control of epidemic meningococcal disease: WHO practical guidelines. 2nd ed. WHO/EMC/BAC/98.3. Geneva: WHO, 1998.
2. Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-166.
3. Moore PS, Harrison LH, Telzak EE, Ajello GW, Broome CV. Group A meningococcal carriage in travelers returning from Saudi Arabia. JAMA 1988; 260: 2686-2689.
4. Dominguez A, Cardenosa N, Izquierdo C, et al. Prevalance of Neisseria meningitidis carriers in the school population of Catalonia, Spain. Epidemiol Infect 2001; 127: 425-433.
5. Emele FE, Ahanotu CN, Anyiwo CE. Nasopharyngeal carriage of meningococcus and meningococcal meningitis in Skoto, Nigeria. Acta Paediatr 1999; 88: 265-269.
6. Fitzpatrick PE, Salmon RL, Hunter PR, Roberts RJ, Palmer SR. Risk factors for carriage of Neisseria meningitidis during an outbreak in Wales. Emerg Infect Dis 2000; 6: 65-69.
7. Olcén P, Kjellander J, Danielsson D, Lindquist BL. Epidemiology of Neisseria meningitidis: prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease. Scand J Infect Dis 1981; 13: 105-109.
8. Simmons G, Martin D, Stewart J, et al. Carriage of Neisseria meningitidis among household contacts of patients with meningococcal disease in New Zealand. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 237-242.
9. Alp E, Aygen B, Yıldız O, Sümerkan B, Doğanay M. Akut pürülan meninjit: 67 olgunun analizi. İnfeksiyon Dergisi 2001; 15: 123-127.
10. Aygün AD, Şen Ç, Aydınolu AH, et al. Elazığ'da bölgesel tıp merkezinde çocukluk çağı menenjitleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44: 141-148.
11. Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, et al. Meninjitli 130 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1999; 13: 303-308.
12. Baylan O, Saraçlı MA, Gün H. Meninjit kuşku hastalardan alınan beyin-omurilik sıvısının bakteriyolojik yönden incelenmesi. İnfeksiyon Dergisi 1999; 13: 319-323.
13. www.saglik.gov.tr/Sb/extras/istatistikler/apk-2002/s-077.htm
14. Sağlık Bakanlığı. 1995-2003 yıllara göre meningokoksik menenjit vaka ve insidanslar (Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı; yüz yüze görüşme ile elde edilen kayıtlar).
15. Berkman E, Özben G, İlhan O. A meningococcal epidemic in Ankara. Mikrobiyol Bul 1977; 11: 256-266.
16. Ulusoy S, Erdem İ, Dirim Ö, Karakartal G, Günhan C. Erişkinlerde akut bakteriyel menenjitler: 148 olgunun değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1995; 9: 27-31.
17. Özkozacı T, Yücel O, Ülker E, et al. 1999-2001 yıllarında takip edilen menenjit olgularının değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2002; 42: 18-24.
18. Aygencel ŞG, Çetinkaya Y, Uzun Ö, Akova M, Ünal S. Erişkinde bakteriyel menenjit; 106 olgunun değerlendirilmesi. Flora 1998; 3: 171-177.
19. Torun MM, Bahar H, Vural S. Erişkinlerde bakteriyel menenjit etkenleri. İnfeksiyon Dergisi 1997; 11: 37-41.
20. Doğançlı L, Baysallar M, Saraçlı MA, Hasçelik G, Pasha A. Neisseria meningitidis W135, Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 10: 936-937.
21. Punar M, Çağatay AA, Özsüt H, et al. İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik Neisseria meningitidis taşıyıcılığı. Klimik Derg 2001; 14: 17-18.
22. Hacıbektaşoğlu A, Özgüven V, Çağlayan E, Dizer U. Nazofarengeal Neisseria meningitidis taşıyıcılığının eradikasyonunda rifampisin rolü. Optimal Tıp Dergisi 1993; 6: 138-140.
23. Bakır M, Yağcı A, Ülger N, et al. Asymptomatic carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in relation to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae colonization in healthy children: Apropos of 1400 children sampled. Europ J Epidemiol 2001; 17: 1015-1018.
24. Cardenosa N, Dominguez A, Orcau A, et al. Carriers of Neisseria meningitidis in household contacts of meningococcal disease cases in Catalonia (Spain). Europ J Epidemiol 2001; 17: 877-884.
25. Marks MI, Frasch CE, Shapera RM. Meningococcal colonization and infection in children and their household contacts. Am J Epidemiol 1979; 109: 563-571.
26. Erbaş O, Acar N, Soyduñ J, Eriş N. İlkokul çocuklarında Neisseria meningitidis taşıyıcılığı. Ank Hast Dergisi 1989; 24: 9-11.
27. Kristiansen BE, Tveten Y, Ask E, et al. Preventing secondary cases of meningococcal disease by identifying and eradicating disease-causing strains in close contacts of patients. Scand J Infect Dis 1992; 24: 165-173.
28. Cartwright KAV, Stuart JM, Robinson PM. Meningococcal carriage in close contacts of cases. Epidemiol Infect 1991; 106: 133-141.
29. Stuart JM, Cartwright KAV, Robinson PM, Noah ND. Effect of smoking on meningococcal carriage. Lancet 1989; 2: 723-725.
30. Thomas JC, Bendana NS, Waterman SH, et al. Risk factors for carriage of meningococcus in the Los Angeles County Men's Jail System. Am J Epidemiol 1991; 133: 286-295.
31. Cunningham R, Matthews R, Lewendon G, Harrison S, Stuart JM. Improved rate of isolation of Neisseria meningitidis by direct plating of pharyngeal swabs. J Clin Microbiol 2001; 39: 4575-4576.
32. Granato PA, Schneible-Smith C, Weiner LB. Primary isolation of Neisseria gonorrhoeae on hemoglobin free New York City medium. J Clin Microbiol 1981; 14: 206-209.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Risk for meningococcal disease associated with the Hajj 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 97-98.