

ÇOCUKLARDA MENİNGOKOKSİK HASTALIK*

Nedret UZEL* Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU**

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İSTANBUL

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA

ÖZET

Meningokoksik hastalık çocuklarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Erken tanı, erken antibiyotik tedavisi, erken ve agresif volüm resüsitasyonu, fizyolojik ve laboratuvar parametrelerinin normalleştirilmesine özen gösterilmesi ve hemen çocuk yoğun bakım ünitesine gönderilmesi mortalitede çarpıcı azalma sağlar.

Anahtar sözcükler: meningokoksik hastalık, mortalite, volüm resüsitasyonu

SUMMARY

Meningococcal Disease in Children

Meningococcal disease remains a major cause of mortality in children in the worldwide. Early antibiotic therapy, aggressive early volume resuscitation, meticulous attention to the normalization of all physiological and laboratory parameters and prompt referral to pediatric intensive care may lead to a sharp reduction in mortality.

Keywords: meningococcal disease, mortality, volume resuscitation

Meningokoksik hastalık ilk defa Vieusseaux tarafından 1805'te epidemik serebrospinal hastalık olarak tanımlanmıştır. Halen dünya çapında önemli halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Günümüzde tanı ve tedavi açısından büyük ilerlemeler olsa dahi invazif meningokoksik hastalığın her yaş grubunda, özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda mortalitesi ve morbiditesi çok yüksektir.

Epidemiyoloji

Neisseria meningitidis sadece insanda patojen olan, Gram negatif, kapsüllü diplokoktur. Meningokoksik hastalıkların hemen hemen tümünde serogrup A, B, C, Y ve W135; olguların büyük çoğunluğunda ise A, B ve C serogrupları sorumludur.

Serogrup A ve C Asya ve Afrika'da, serogrup B ve C Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da predominandır. Afrika menenjit kuşağı olarak tanımlanan, doğuda Etyopya'dan batıda Senegal'e kadar uzanan bölgede serogrup A'nın neden olduğu meningokoksik hastalık endemiktir, zaman zaman epidemiler ortaya çıkmaktadır. Suudi Arabistan'da 2000 yılında serogrup W135 hacılarda büyük bir epidemiyeye neden olmuştur⁽⁹⁾. Ülkemizde yapılan invazif meningokoksik hastalık epidemiyoloji araştırmasının henüz yayınlanmamış verilerine göre, serogrup C hiç tespit edilmezken en sık saptanan serogrup olarak W135 bulunmuştur.

Meningokoklar damlacık ve sekresyonlar yoluyla bulaşır. Mikroorganizmanın alınması asemptomatik nazofarengeal

Yazışma adresi: Nedret Uzel, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İSTANBUL

Tel.: (0212) 414 20 00/31238-32537

e-posta: neduzel@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 27.09.2006, revizyon kabulü: 28.09.2006

*21. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Kahvaltılı İnteraktif Oturum-4 sunumu (04-08 Haziran 2006, Antalya)

taşıyıcılık veya invazif meningokoksik hastalık olarak sonuçlanır. İnvazif hastalık olgularının % 30-50'sini sadece menenjit, % 7-10'unu meningokoksemi (sepsis), % 40'ını menenjit ile birlikte meningokoksemi oluşturur. Alhan ve ark.(2)'nin Adana çalışmasında menenjit % 39, meningokoksemi % 27, menenjit ile birlikte meningokoksemi % 34 iken, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bu oranlar sırasıyla % 31, % 46, % 23 olarak belirlenmiştir⁽¹⁾ (Tablo 1).

Tablo 1: Meningokoksik hastalıkların dağılımı (2000-2005)⁽¹⁾.

Hastalık tablosu	Yatan	Mortalite
Menenjit	20 (% 31)	0
Meningokoksemi	30 (% 46)	10 (% 33)
Meningokoksemi + menenjit	15 (% 23)	2 (% 13)
Toplam	65	12 (% 8.4)

Meningokoksik hastalığın sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte Amerika'da yüzbinde bir, Avrupa'da yüzbinde bir ile 6.4 arasında değişmektedir. Ülkemizde yıllık insidans bilinmemekle beraber Devlet İstatistik Enstitüsü (Türkiye İstatistik Kurumu) ölüm istatistiklerinden yola çıkarak yapılacak tahmine göre Avrupa'ya göre en az 10 kat daha yüksek olduğu söylenebilir⁽¹¹⁾.

Toplumdaki bireylerin % 5-10'unda meningokokların nazofarenkste taşınmasına karşın, yurt, kışla gibi kapalı ve kalabalık ortamlarda taşıyıcılık oranı % 40-50'ye kadar yükselebilir. Salgınlarda bu oran % 100'e ulaşabilir.

Meningokoksemik hasta ile yakın temas eden kişilerde hastalığı edinme riski genel popülasyona göre 100-1000 kat artar. Epidemisi sırasında her yaşta insan hastalığa yakalanabilirse de dağılım daha büyük yaşlara doğru kayar. Endemik koşullarda meningokoksik hastalığın en yüksek atak hızı 6-36 aylık çocuklar arasındadır. Maternal antikorlar altı aylıktan küçükleri koruyabilir. İkinci ve daha az çarpıcı atak hızı gençlerde görülür.

Mortalite izole meningokok menenjitinde düşüktür (% 5-10), meningokoksemide % 20'dir. Fulminan enfeksiyonda bu oran çok daha yüksektir ve % 50'nin üstüne çıkabilir. Meningokoksemik olgular için oluşturulmuş özel servis ve yoğun bakım ünitelerinin olduğu endemik bölgelerde mortalite % 5'ten daha düşüktür⁽⁴⁾.

Ülkemizde Devlet İstatistik Enstitüsü'nün ölüm tutanaklarından elde ettiği verilere göre meningokoksik hastalık nedeniyle her yıl 2200-3900 kişi yaşamını kaybetmektedir (Tablo 2). 2001 yılında 3079 kişi bu nedenle ölmüştür. Ölenlerin 1982'si (% 66) 0-1 yaş arasındadır. Yaş büyüdükçe mortalite

düşmektedir⁽¹¹⁾ (Tablo 3). Alhan ve ark.(2)'nin çalışmasında mortalite % 18.6 olarak bulunmuştur. Mortalite hastalığın tipi ile ilişki göstermemiş, ancak yaş büyüdükçe düşmüştür. İstanbul Tıp Fakültesi araştırmasında en yüksek mortaliteye sadece sepsis (meningokoksemi) olanlarda rastlanmıştır (Tablo 1). Sadece menenjit olgularında hiç ölüm görülmemiştir. İki yaşından küçüklerde mortalite çok yüksek bulunmuştur⁽¹⁾.

Tablo 2: Meningokoksik hastalıktan ölüm (TÜİK)*.

Yıl	Sayı
1994	2229
1995	2298
1996	3348
1997	3242
1998	3897
1999	3933
2000	3464
2001	3079
2002	2826

* Türkiye İstatistik Kurumu.

Tablo 3: Meningokoksik hastalıktan ölenlerin yaş dağılımı, 2001 (TÜİK).

Yaş (yıl)	Sayı (%)
0-1	1982 (66)
1-4	341 (10)
5-14	77 (2.5)
>14	579 (21.5)
Toplam	3079

Fizyopatoloji

İnfeksiyon nazofarenkste kolonizasyonla başlar. Meningokoklar pilileri vasıtasıyla nazofarenks epitel hücrelerine yapışır. Sonra dolaşıma geçerek menenks, eklem gibi spesifik yerlere yerleşir veya kan akımı ile vücuda yayılır.

Meningokoklarda 3 önemli virulans faktörü vardır.

1. Kapsül polisakkaridi mikroorganizmayı fagositoza karşı dirençli kılar.
2. Endotoksin (LOS-Lipooligosakkarid): Membran tomurculanması mekanizması ile çok miktarda endotoksin dolaşıma geçer. Meningokok sepsisinde diğer Gram negatif sepsislerde görülenin 50-100 katı miktarda endotoksin kanda bulunur. Endotoksin ateş, şok ve diğer fizyopatolojik olaylara yol açar.
3. İmmünglobulin A1 proteaz lizozomal membran glikoprotein 1'i (LAMP1) bölerek meningokokun hücre içinde yaşamasına yardım eder.

Meningokoksemide protein C antikoagulan yoldaki bozulma purpura fulminansın gelişmesine yol açar. Endotoksin, sitokinler, serbest radikaller vasküler endotelde hasar oluşturur, trombosit birikimine ve vaskülite neden olur⁽⁵⁾.

Klinik bulgular

Hastalık, öksürük, baş ağrısı, boğaz ağrısı gibi nonspesifik bulgularla başlayabilir. Bunu birden titreme ile ateş yükselmesi, artralji ve miyalji izler. Hastalık çok hızlı ilerleyebilir. Fulminan meningokokseminde birkaç saat içinde kollaps gelişebilir. Peteşi ve purpurik lezyonlar hızla yayılıp genişleyebilir. Menenjit varsa baş ağrısı, ateş, kusma, fotofobi, dalgalılık, ense sertliği, döküntü (% 50), konvülsiyon (% 20) gibi şikayet ve bulgular bulunur. Bilinç durumunda hızla bozulma, fokal nörolojik bulgular, kusma, bradikardi, hipertansiyon, asimetrik pupillalar, deserebre postür intrakraniyal basınç artışı (KİBAS) olduğunu gösterir. Ateş, döküntü, taşikardi, hipotansiyon, el ve ayakların soğuması, başlangıçta bilinç düzeyinin normal olması meningokoksik sepsisi gösterir. Hastalık çok kısa sürede hatta dakikalar içinde ilerleyebilir. Konfüzyon, kapiller doluş zamanının uzaması, taşikardinin artması kan basıncının düşmeye başlayacağını yansıtır. Solunumun hızlanması pulmoner ödem veya şoku düşündürür, generalize ödem kapiller sızıntı sendromu sonucu gelişir. Miyokard depresyonu doku perfüzyonunu daha da bozar.

Meningokok infeksiyonları için bazı risk faktörleri ve genetik özellikler mevcuttur. İndeks olgu ile yakın temas, yakın zamanda viral solunum hastalığı (grip) geçirme, sigara dumanına maruz kalma, hava kirliliği ve kalabalık yaşam risk faktörleridir.

Mannoz bağlayıcı lektinin (MBL) genetik varyantları invazif meningokoksik hastalığın üçte birinde mevcuttur. Protrombotik faktör V Leiden mutasyonu trombotik komplikasyonlar için yüksek risk oluşturur. Rekürren meningokoksemi immunglobulin G2 alt grup eksikliğinde siktir. Anatomik veya fonksiyonel aspleni olan hastalar invazif hastalık için risklidirler⁽¹²⁾.

Kesin tanı için kan, BOS, eklem sıvısı, deri lezyonu gibi bölgelerin kültürü altın standarttır. Gram boyamasında bakterilerin gösterilmesi, kan veya beyin-omurilik sıvısında (BOS'da) meningokoksik kapsül polisakkarid antijenin gösterilmesi (ancak A ve C polisakkaridi için duyarlı) hızlı tanı koymaya yardım eder. Kan veya BOS'da polimeraz zincir reaksiyonu ile mikroorganizma gösterilebilirse de her yerde yapılamamaktadır^(4,12).

Tedavi

İnvazif meningokokseminde hastalıkta erken antibiyotik tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Yüksek ateşli, peteşiyal döküntüleri olan hastada meningokoksik hastalık olasılığı yüksektir. Tanıdan şüphelenince hemen parenteral intravenöz veya intramüsküler antibiyotik yapılmalıdır. Şok ve doku perfüzyonunun azaldığı durumlarda intramüsküler antibiyotiğin emilimi azalır⁽⁴⁾.

Kültür sonuçları gelinceye kadar 3. kuşak sefalosporinler

uygun bir seçim olur. Her ne kadar *N.meningitidis* en sık peteşi veya purpurik döküntüye neden olan menenjit etkeni bakteri ise de, *Haemophilus influenzae* tip B ve *Streptococcus pneumoniae* de şok ve peteşi veya purpurik döküntüye neden olabilir. Ampirik antibiyotik tedavisi en sık menenjit yapan bu üç ajanı kapsamalıdır. Meningokoklar penisiline duyarlıdır. Son yıllarda meningokoklarda penisilin bağlayan proteinlerin değişmesi mekanizması ile penisiline direnç oluşmaya başlamıştır⁽¹⁰⁾. Meningokok infeksiyonlarının birçoğu antibiyotik tedavisi ile hızla düzeler. Bazı olgularda hastalık çok hızlı ilerler. İlk bulgunun ortaya çıkışı ile ölüm arasında sadece birkaç saat olabilir. Pür menenjit olmaması, şok, döküntülerin hızla yayılması, lökopeni, koagülopati, bilinç düzeyinin bozulması klinik tablonun ağır olduğunu ve hastanın yoğun bakıma ihtiyacı olduğunu gösterir.

İngiltere'de meningokoksik hastalıkta mortalite 1992'de % 23 iken meningokoksik hastalık şüphesinde parenteral penisilin uygulanması, yerel hastanelerde resüsitasyonun iyileştirilmesi, mobil yoğun bakım ekibinin oluşturulması, meningokoksik hastalıkta uzmanlaşmış merkezi pediatrik yoğun bakım ünitesi kurulması, şok, ARDS ve çoğul organ yetersizliği yönetiminin iyileştirilmesi ile 1997'de mortalite % 2'ye düşmüştür⁽⁴⁾. Hastanın havayolu açıklığı, solunum ve dolaşımının (ABC) yeterliliği hemen değerlendirilebilir. Hipotansiyon (sistolik basınç <75 mmHg 4 yaşından küçük, <85 mmHg 4 yaşından büyük) kapiller doluş zamanı >2 sn, taşikardi, taşipne olması hastanın şokta olduğunu gösterir. Bilinç bozukluğu, Glasgow koma skorunun <8 olması veya kısa sürede düşmesi, hava yolunu koruyan öksürük, öğürme gibi reflekslerin zayıflaması da nörolojik durumunun bozulduğunu, kafa içi basıncın arttığını gösterir.

Şokta dolaşımın desteklenmesinin amacı doku perfüzyon ve oksijenasyonunun sürdürülmesidir. Bu amaca ulaşabilmek için intravasküler volümün yerine konması gerekir. Erken sıvı resüsitasyonu sağkalım şansını artırır. Çok ağır hastalarda uç organ perfüzyonunu idame ettirmek için ek olarak inotroplarla miyokardın desteklenmesi gerekir. Volümün yerine konması için serum fizyolojik veya % 5'lik human albumin bolus şeklinde 5-10 dakika içinde verilir. Kalp hızının azalması ve periferik perfüzyonun düzelmesi (periferin ısınması, kapiller doluş zamanının kısalması) volümün yerine konduğunu gösterir. Şok belirtileri devam ediyorsa 20 ml/kg serum fizyolojik veya % 5 human albumin 5-10 dakikada tekrarlanır. Buna rağmen şok belirtileri devam ederse solunum yetersizliği belirtisi olmasa dahi entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanması dikkate alınmalıdır. İnotropik destek tedavisine volüm replasmanı (ilave serum fizyolojik) ile birlikte başlanır. Santral venöz yol açılır. Refrakter meningokoksik şokta

adrenalin ve noradrenalin infüzyonu gerekebilir. Bu ilaçlar santral venadan verilmelidir. Asidoz, hipoglisemi, hipopotasemi, hipokalsemi, hipomagnezeminin düzeltilmesi gerekir. Koagülopati ve anemi, taze donmuş plazma ve kan transfüzyonu ile düzeltilir⁽⁷⁾.

Hastada bilincin bozulması, fokal nörolojik bulguların, hipertansiyon ve bradikardinin gelişmesi intrakranial basıncı arttırdığını (KİBAS) gösterir. KİBAS tedavisinin amacı beyin oksijenlenmesinin ve beslenmesinin devam ettirilmesidir. Bu nedenle kafa içi basıncını kontrol uygulamalarından önce şokun düzeltilmesi birinci hedeftir. KİBAS'ta beyin perfüzyonu için yeterli kan basıncının sağlanması gerekir. Şoku volüm replasmanları ve gerekirse inotrop ajanlarla düzelttikten sonra kafa içi basıncını daha fazla artırmamak için sıvı dengesi dikkatlice düzenlenir. Hasta entübe edilerek pCO₂ alt normal sınırlarda olacak şekilde ventile edilir. Hasta hiperkarbiden korunmalıdır. Aksi takdirde basınç daha artar. Entübasyondan sonra sedasyon önemlidir. Çünkü ajitasyon ve öksürük basıncı artırır. Furosemid veya manitol ile diüretik tedavi basınç artışını kontrol eder^(4,7).

Nörointensif bakım için baş 30 derece yüksek pozisyonda ve orta hatta tutulmalı, minimal aspirasyon yapılmalı, derin sedasyon sağlanmalı ve hiperkarbiden kaçınılmalıdır. Sistemik deksametazon bakteriyel menenjit şüphesinde ilk antibiyotik dozundan önce, nörolojik sekelleri önlemek için verilmelidir. Yüksek dozlarda inotropik ilaçların verilmesi gerektiği durumlarda hipoadrenalizm oluştuğundan şüphe edilmelidir⁽³⁾. Adrenalin veya noradrenalin infüzyonu gereken hastalara adrenal replasmanı dozlarında hidrokortizon verilebilir. Tablo 4'de invazif infeksiyonu olan hastalardaki tedavi ve izlem yaklaşımı özetlenmiştir.

Meningokoksemide yeni ve deneysel tedaviler araştırılmaktadır. Bugüne kadar hiçbirinin çocuklarda morbidite ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilememiştir.

Kemoprofilaksi

Eğer meningokoksik hastalık şüphesi varsa veya tanı kesin ise indeks olgu ile ev içi yakın temasta olan kişilere rifampisin, siprofloksasin veya seftriakson ile kemoprofilaksi yapılması önerilmektedir. Ev dışı temaslarda infeksiyon riski düşük olduğu ve gereksiz profilaksinin patojen *Neisseria* suşlarının kolonizasyonunu engelleyen diğer *Neisseria* suşlarını (*N.lactamica*) öldürebileceği için bugün önerilmemektedir. İndeks olgunun solunum yolu sekresyonları ile çok yakın teması olan sağlık personeline profilaksi önerilmektedir. İndeks olguya 3. kuşak sefalosporinlerle tedavi edilmediyse, taşıyıcılığı önlemek için kemoprofilaksi verilmelidir.

Aşı

Küçük çocukların kapsüllü bakterilerin kapsül polisakkaridine

karşı antikor yapma kapasiteleri yetersizdir. Proteine bağlanmış (konjuge) polisakkaridlere karşı süt çocukları antikor oluşturabilirler. Konjuge serogrup C meningokok aşısı çocuklarda immunojeniktir^(6,8). İngiltere'de rutin aşılama takvimine alınmıştır. Pürifiye A aşısı, C aşısı, Y, A, C, W135 ve A,C olmak üzere konjuge olmayan aşılarda mevcuttur. Ancak bu aşılarda çocuklarda immün yanıtı yeterli derecede uyarmamaktadır. B serogrubuna karşı aşı yapmak bugün için zordur. Çünkü serogrup B meningokokun kapsül polisakkaridinin antijenik yapısı insan beyninin nöronal yapısına ve fetal antijenlere benzerlik göstermektedir. Zayıf immunojeniktir. Antijenik yapının benzerliği nedeni ile otoimmunitiyi uyurabilir.

Epidemilerde yakın temastaki kişilere kemoprofilaksi ile birlikte epidemi şüphesini içeren meningokok aşısı yapılabilir.

Tablo 4: İnvazif meningokoksik hastanın tedavisi.

1.	Birinci değerlendirme Havayolu, solunum, dolaşım (ABC) Kardiyovasküler instabilite
•	Hipotansiyon SB <75 mmHg <4 yaş, SB <85 mmHg >4 yaş
•	Kapiller doluş zamanı > 2 sn
•	Taşikardi
•	Taşipne
•	Nörolojik instabilite
•	Bilinç bozukluğu
•	Glasgow koma puanı <8 veya kısa sürede bozulma
•	Hava yolunu koruma refleksi zayıf
2.	IV yol (veya intraosseöz; İO) açma
3.	Örnek alma Kan → Biyokimya, şeker, kan gazları, tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri Kan → Kültür, antijen, PCR
4.	Restitasyon Oksijen 10 L/dak. Hipotansiyon veya periferik perfüzyon bozuksa Serum fizyolojik (SF) veya human albumin (HA) % 5, 20 ml/kg bolus gerekirse 20 ml/kg tekrarla 40 ml/kg/s sıvı kullanılırsa aşağıdakileri dikkate al
•	Trakeal entübasyon-ventilasyon
•	Santral venöz yol Hedef santral venöz basıncı (CVP) 8-10 mmHg düzeyinde idame etmek İnotrop dobutamin 5 µg/kg/dak → 20 µg/kg/dak Dobutamin > 10 µg/kg/dak ise Adrenalin (0.01 µg/kg/dak) 1 µg/kg/dak artır, adrenalin yetersizse noradrenalin başla (0.01 µg/kg/dak) CVP'ye göre SF veya HA'ne devam
•	Bilinç düzeyi deprese veya dalgalanıyorsa veya hava yolu korunamıyorsa Entübasyon ve ventilasyon pCO ₂ 'yi normal tut Menenjit ise deksametazon 0.6 mg/kg/gün, 2-4 dozda, IV, 2-4 gün verilebilir
5.	Antibiyotik Seftriakson 80-100 mg/kg/gün, 1-2 dozda, IV veya Sefotaksim 200 mg/kg/gün, 4 dozda, IV
6.	Diğer Hb < % 9 g → eritrosit süspansiyonu DIC → taze donmuş plazma KİBAS → Mannitol 0.25 g/kg, IV İdrar yoksa furosemid 1 mg/kg, IV Başa pozisyon Yeterli sedasyon ve analjezi Hipoglisemi, asidoz, hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi düzelt Renal replasman tedavisi Kardiyovasküler ve ventilator desteğe devam Erken enteral beslenme

KAYNAKLAR

1. Akyıldız B, Uzel N, Soysal D, Çıtak A, Karaböcüoğlu M, Üçsel R: Meningokoksemili olgularımızın değerlendirilmesi, III. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, Özet kitabı s.410, İstanbul (2006).
2. Alhan E, Bozdemir N, Yüksel B, Onenli N, Kocabas E, Aksaray N: Epidemiology of meningococcal infections in children in mid-southern part of Turkey, *Eur J Epidemiol* 1996;11(4):393-6.
3. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock, *JAMA* 2002;288(7):862-71.
4. Booy R, Habibi P, Nadel S et al: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery, *Arch Dis Child* 2001;85(5):386-90.
5. Kirsch EA, Barton P, Kitchen L, Giroir BP: Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience, *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(11):967-78.
6. MacLennan J: Meningococcal group C conjugate vaccines, *Arch Dis Child* 2001;84(5):383-6.
7. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, DeMunter C, Habibi P, Levin M: Emergency management of meningococcal disease, *Arch Dis Child* 1999;80(3):290-6.
8. Ramsey ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E: Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England, *Lancet* 2001;357(9251):195-6.
9. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et al: The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996, *J Infect Dis* 1999;180(6):1894-901.
10. Saez-Nieto JA, Vazquez JA, Marcos C: Meningococci moderately resistant to penicillin, *Lancet* 1990;336(8706):54.
11. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü: Ölüm istatistikleri. İl ve İlçe Merkezlerinde 2001, s:14,61, Devlet İstatistik Enstitüsü No:2771, Ankara (2003).
12. Wall RA: Meningococcal disease: treatment and prevention, *Ann Med* 2002;34(7-8):624-34.