

Meningokok Aşıları

Manolya Kara 

Ayper Somer 

Meningococcal Vaccines

Öz

Neisseria meningitidis, asemptomatik taşıyıcılıktan yaşamı tehdit eden invazif meningokok hastalığına kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Hastalığa karşı, dünyada yaygın olarak kullanımda olan iki çeşit (polisakkarit ve konjüge) meningokok aşısı mevcuttur. Polisakkarit meningokok aşısı 2 yaşından sonra, özellikle invazif meningokok hastalık riskinin arttığı adolesan ve genç erişkinlerde, konjüge aşılardan bulunmadığı ülkelerde tercih edilmektedir. Konjüge meningokok aşılardan MenACWY-CRM, 2 aylıktan itibaren kullanılabilirliği nedeniyle önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu MenACWY-CRM aşısı sütçocuğu, çocuk, adolesan ve erişkinlerde etkin ve düşük yan etki profiline sahip bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İnvaziv meningokok hastalığı, meningokok aşısı, MenACWY-CRM aşısı

ABSTRACT

Neisseria meningitidis confronts us in a wide spectrum of diseases ranging from asymptomatic carriage to life-threatening invasive meningococcal disease. Worldwide, two types of meningococcal vaccines (polysaccharide and conjugated) are in clinical use against the disease. Polysaccharide meningococcal vaccines are preferred in countries where there is no access of conjugate vaccine in adolescents and young adults after the age of 2, who are particularly at risk for invasive meningococcal disease. As one of the conjugated meningococcal vaccines MenACWY-CRM is important since it can be used from 2 months of age. The results of the studies have shown that the MenACWY-CRM vaccine is effective and has a low side-effect profile in infants, children, adolescents and adults.

Keywords: Invasive meningococcal disease, meningococcal vaccines, MenACWY-CRM vaccine

Alındığı tarih: 25.09.2018

Kabul tarihi: 18.10.2018

Yayın tarihi: 31.08.2019

Manolya Kara

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Çapa, 34048

İstanbul - Türkiye

✉ manolya_kara@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-6234-7024

A. Somer 0000-0002-7827-1113

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Çapa, 34048

İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Neisseria meningitidis'in etken olduğu meningokok hastalığı, asemptomatik taşıyıcılıktan hayatı tehdit eden invazif meningokok hastalığına (İM) kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Tarihte ilk meningokok benzeri hastalık 16. yüzyıldan önce tanımlanmış olmakla birlikte, klinik tablo ayrıntılı olarak 1805'te Cenova'da bir salgın ile tanımlanmıştır ⁽¹⁾. O dönemden günümüze, hastalığın neden olduğu epidemiler, yüksek morbidite ve mortalite oranları tüm dünyada önemli bir sorun olarak kendini göstermeye devam etmiştir.

Dünya genelinde tahmini olarak yılda 1.2 milyon meningokok enfeksiyonu gözlenmekte ve bu olguların 135.000 kadarı yaşamını kaybetmektedir ⁽²⁾. Ülkemizde 2009 sonrası Türkiye İstatistik Kurumu ölüm istatistiklerine bakıldığında meningokok hastalığı ilişkili ölüm sayısı 154 olarak bildirilmiştir ⁽³⁾. Yaşayan kişilerde %5-30 oranında sağırılık, konvülsiyon, ekstremitte ampütasyonu ve mental retardasyon gibi ciddi sekeller gözlenmektedir ⁽⁴⁾. Yıllar içinde *Neisseria meningitidis*'e karşı geliştirilen aşılardan sayısında İM, günümüzde aşı ile önlenemeyen enfeksiyöz hastalıklardan biri hâline gelmiştir.



Tablo 1. ACIP meningokok aşılama önerileri ⁽⁵⁾.

Onbir-onsekiz yaş arası adolesanlar rutin olarak aşılanmalıdır (11-12 yaşlarında uygulanan ilk dozdan sonra 16 yaşında pekiştirme dozu ile).

İnvazif meningokok hastalığı açısından risk altındaki ≥ 2 ay üstü bireyler rutin olarak aşılanmalıdır.

Bunlar:

- Anatomi ya da fonksiyonel aspleni ya da kompleman (properdin, faktör D, faktör H ve C5-C9) eksikliği olan ≥ 2 ay üstü bireyler,
- Aşısız, ya da eksik aşı popülasyonun yoğun olarak bulunduğu askeri kışla, yatılı okul gibi kurumlarda bulunanlar,
- Mesleki maruziyet riski olan mikrobiyologlar,
- Meningokok hastalığının hiperendemik ya da epidemik olduğu bölgede ikamet edecek ya da bu bölgelere uzun süreli seyahat edecek olan ≥ 9 ay üstü bireyler.

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices, Aşı Uygulamaları Danışma Kurulu, Amerika Birleşik Devletleri

Aşı Uygulamaları Danışma Kurulu (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP, Amerika Birleşik Devletleri)'nin aşılama önerileri Tablo 1'de belirtilmiştir ⁽⁵⁾.

Meningokok Aşıları

Dünyada yaygın olarak klinik kullanımda olan iki çeşit (polisakkarit ve konjüge) meningokok aşısı mevcuttur. Meningokok aşıları yapılarına göre kapsül polisakkaritlerinin saflaştırılması ile oluşturulmuş polisakkarit (PS) aşı ve kapsül polisakkaritinin çeşitli proteinlere bağlanması sonucu oluşturulan konjüge aşı biçimindedir.

Polisakkarit Aşılar

A, C, W-135 ve Y serotiplerine karşı geliştirilmiş PS aşılar 2 yaşın altındaki çocuklarda uzun süreli immün yanıt oluşturamaz. Beraberinde, bu aşıların tekrarlayan dozlarında duyarlılıkta azalma meydana gelmektedir. Ayrıca PS aşılar nazofarengeal taşıyıcılığı önlemede, dolayısıyla toplum bağışıklığını sağlamada yetersiz kalmaktadır ^(6,7). Polisakkarit meningokok aşıları 2 yaşından sonra özellikle İMH riskinin arttığı adolesan ve genç erişkinlerde, konjüge aşıların bulunmadığı ülkelerde tercih edilebilir. Ticari olarak bulunan PS aşılar Tablo 2'de gösterilmiştir ⁽⁸⁾.

Bivalan Polisakkarit Aşılar

Serogrup A ve C'nin polisakkaritini içermektedir. Aşı,

Tablo 2. Polisakkarit meningokok aşıları.

Üretici firma	Serogrup	Mevcut aşılar
Sanofi Pasteur	A, C	Mengivac™
Sanofi Pasteur	A, C, W135, Y	Menomune™
Glaxo-SmithKline Biologicals	A, C	AC Vax
Glaxo-SmithKline Biologicals	A, C, W135, Y	ACWY Vax

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices, Aşı Uygulamaları Danışma Kurulu, Amerika Birleşik Devletleri

bu iki gruba bağlı enfeksiyonlara karşı 3 yıl boyunca %85 koruyuculuk sağlamaktadır. Koruyucu antikor düzeyleri 3 yıldan sonra azalmaya başladığından, risk gruplarında aşının yinelenmesi önerilir. Tek doz olarak 0.5 mL, subkütan uygulanır. Aşılananların küçük bir bölümünde aşının uygulandığı bölgede ağrı, duyarlılık ve kızarıklık gibi lokal yan etkiler ile ateş, hâlsizlik ve baş ağrısı gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir.

Tetralan Polisakkarit Aşılar

MPSV4 (Menomune™ A/C/Y/W-135) pürifiye meningokok kapsüller PS aşısıdır. Subkutan yol ile 0.5 mL/doz uygulamayı takiben 7-10 gün sonra yeterli antikor yanıtı oluşmaktadır. Seyahat öncesi ve askerlikte uygulanan aşı olarak günümüzde kullanılmaktadır.

Konjüge Meningokok Aşıları

Günümüzde ruhsatlanmış ve uygulanabilen konjüge meningokok aşıları: A serogrubu içeren MenAfriVac™ (Hindistan Serum Enstitüsü), C serogrubu içeren Meningitec™ (Pfizer), Menjugate™ (GSK) ve NeisVac-C™ (Pfizer); A, C, W-135, Y serotiplerini içeren kuadrivalan aşılar Menactra™ (Sanofi-Pasteur), Menveo™ (GSK) ve Nimenrix™ (Pfizer)'dir ⁽⁹⁾.

Konjüge Meningokok Serogrup A Aşısı

MenAfriVac™ serogrup A konjüge aşısı 2010 yılından beri kullanılmaktadır. Men A konjüge aşısının 9-24 aylık bebeklerde tek doz, 3-9 aylık bebeklerde 2 doz olarak uygulanması önerilmektedir. Aşıya bağlı yan etkiler; aşı yerinde ağrı, ishal, iştahsızlık ve ateş olarak bildirilmiştir ⁽¹⁰⁾.

Konjüge Meningokok Serogrup C Aşısı

Konjüge serogrup C aşıları 1990'lı yılların sonlarına doğru geliştirilmiş ve ilk olarak İngiltere'de uygulanmıştır. Aşının koruyuculuğu yaşa bağlı olup, büyük yaşlarda uygulandığında sütçocuğu dönemine göre daha yüksek ve uzun süreli koruyuculuk gösterdiği gözlemlenmiştir ⁽¹¹⁾. Aşı sonrası en sık gözlenen yan etki, hafif-orta şiddette kısa süreli baş ağrısıdır. Enjeksiyon yerinde ağrı, hassasiyet ve kızarıklık gibi lokal yan etkiler gelişebilir.

Difteri Toksoidine Konjüge Tetravalan Meningokok Aşısı

MenACWY-DT (Menactra™); kapsül polisakaritleri (A, C, W-135, Y) ile difteri toksoidi (DT) konjüge edilerek elde edilmiştir. 2005 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmış ve 11-18 yaş grubundaki tüm adolesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir. Ekim 2005 tarihinde aşı yan etki bildirim merkezi, MenACWY-DT uygulanan 5 olguda Guillain-Barré Sendromu (GBS) geliştiğini bildirmiş, 2006 yılında aşılama sonrası ilk 6 hafta içinde GBS gelişen 11-19 yaş arası 15 vaka olduğu görülmüştür ^(12,13). Bununla birlikte, yapılan değerlendirmelerde meningokokal hastalık riskinin aşı ile ilişkili olabilecek GBS'ye göre çok daha fazla olması nedeni ile ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) adolesanlarda rutin uygulamaya devam edilmesi gerektiği yönünde düşünce bildirmiştir ⁽¹⁴⁾.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 2011 yılında MenACWY-DT için 9 aylıktan itibaren uygulamaya onay vermiştir. Aşı, 9. ayda uygulandığında üç ay sonrasında ikinci doz uygulaması önerilmektedir. MenACWY-DT'ye bağlı yan etkiler sıklıkla hafif reaksiyonlar olup, 11-18 yaş grubu adolesanlarda ateş, baş ağrısı, hâlsizlik ve senkop olarak belirtilmiştir.

Tetanoz Toksoidine Konjüge Tetravalan Meningokok Aşısı

MenACWY-TT (Nimenrix™), meningokok A, C, W-135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoid (TT) ile

konjüge edilmesi ile geliştirilmiş diğer bir aşıdır. Adolesan, çocuk ve sütçocuklarında yapılan çalışmalarda aşının iyi tolere edildiği, immünojenitesinin ve yan etki profilinin mevcut meningokok aşılı ile benzer olduğu gösterilmiştir. MenACWY-TT, Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından Nisan 2012'de onaylanmış olup, aşının Türkiye dâhil Avrupa'da 12 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde tek doz intramüsküler olarak uygulanması önerilmektedir. Avrupa İlaç Ajansı 2016 yılında MenACWY-TT'nin iki aydan büyük bebeklere uygulanabilirliğini onaylamıştır ⁽⁹⁾. Ülkemizde de 2 aydan itibaren kullanımını onaylanmıştır.

MenACWY-TT; 0.5 µg A, C, W-135 ve Y PS konjügatına ek olarak sükröz içinde 44 µg tetanoz toksoidi (TT) ve trometamol içermektedir. Aşı 0.5 mL steril salinde çözüldükten sonra intramüsküler yolla uygulanır ⁽¹⁵⁾. Buzdolabında 2°C-8°C'de saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra 30°C'de 8 saat etkinliğini koruduğu gösterilmiştir.

MenACWY-TT aşısının çocuk, adolesan, erişkin ve 55-103 yaş arası popülasyonda da immünojenik ve güvenilir olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ^(16,17). Baxter ve ark.'nın ⁽¹⁸⁾ çalışmasında, 10-25 yaş arası adolesan ve genç erişkinlerde tek doz MenACWY-TT aşısının immünojenik ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Dbabo ve ark. ⁽¹⁷⁾ 56 yaş ve üzeri (en üst yaş 103) erişkinlerde yaptıkları çalışmada da benzer immünojenite ve güvenilirlik verileri elde etmişlerdir.

MenACWY-TT ile aşılama sonrası küçük çocuklarda sersemlik, huzursuzluk ve iştah kaybı gibi yan etkiler gözlemlenmiştir. Daha büyük çocuklarda ise ateş, yorgunluk, baş ağrısı ve gastrointestinal yan etkiler bildirilmiştir ⁽¹⁹⁾.

MenACWY-CRM Konjüge Tetravalan Meningokok Aşısı

MenACWY-CRM (Menveo™) meningokok A, C, W-135 ve Y oligosakaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalan bağlanmasıyla elde edilmiştir. 2010

yılı şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır. 2013 yılında FDA Menveo™'nun iki ay üzeri bebeklerde kullanılabilceğini belirtmiştir (20). Ülkemizde de risk grubuna bakılmaksızın 2 aydan itibaren uygulanması onaylanmıştır (21). Yaşa göre önerilen aşı şeması Tablo 3'te belirtilmiştir (22,23).

Tablo 3. MenACWY-CRM'nin yaşa göre önerilen aşı şeması.

Yaş	Aşılama önerisi
2 aylık bebekler	2., 4., 6. ve 12. aylarda 4 doz
7-23 aylık bebekler	2. doz 12 ay ve üzerinde ve ilk dozdan en az 3 ay sonra olacak şekilde, 2 doz
2-10 yaş	Tek doz uygulanır. İMH* açısından yüksek riskin devam ettiği 2-5 yaş arası çocuklara, ilk dozdan 2 ay sonra 2. bir doz yapılabilir.
11-55 yaş arası adolesan ve erişkinler	Tek doz uygulanır.

*İMH; invaziv meningokokkal hastalık

Aşının güvenlik profili çeşitli yaş gruplarında irdelendiğinde, ciddi istenmeyen etki açısından kontrol aşılara göre istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Aşılama sonrası bireylere lokal (ağrı, kızarıklık, şişlik) ve sistemik (yorgunluk, ateş, gastrointestinal semptomlar ve baş ağrısı) yan etkileri işaretledikleri ve semptomların şiddetlerinin 0-3 arası derecelendirdikleri bir anket verilerek yan etki değerlendirilmesi yapılmıştır. Knuf ve ark.'nın (24) çalışmalarında MenACWY-TT ile MenC-CRM197 (Meningitec™, Wyeth) ve PS aşuları (Mencevax™) karşılaştırılmış ve aşuların genel olarak iyi tolere edildiği, özellikle 12-14 ay ve 3-5 yaş arası grupta 3. derece olarak belirtilen yan etki insidansının her grup için düşük olduğu ve bu yaş grubunda en sık saptanan lokal yan etkinin aşı yerinde kızarıklık gelişimi olduğu dile getirilmiştir.

Dokuzuncu ayda aşılanan çocukların incelendiği diğer bir çalışmada, %3.3 oranında ateş gözlenmiş olup, hiçbir olguda 40°C'nin üzerine çıkmadığı raporlanmıştır (25). MenACWY-TT ve MenC-CRM aşularının etkinliğinin 12-24 ay arası çocuklarda karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, yan etki insidansı benzer bulunmuş olup, enjeksiyon yerinde kızarıklık ve huzursuz-

luk en sık bildirilen lokal ve sistemik istenmeyen etkiler olmuştur (26). Adolesan ve erişkinlerde yürütülen çalışmalarda ise en sık bildirilen lokal yan etki ağrı, sistemik yan etki ise yorgunluk ve baş ağrısı olarak raporlanmıştır (27). Aşıya bağlı GBS bildirilmemiştir.

Meningokok B Aşuları

Serogrup B ile ilişkili hastalık tüm dünyada ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Bir meningokok serogrup B aşısı geliştirmekteki en büyük zorluk bu serogrupun polisakkaritinin immünojenik olarak fetal beyin intraselüler adezyon molekülüne yapısal benzerliğinden kaynaklanmaktadır (28). Polisakkarit kapsülündeki polisialik asitin beyin dokusunda bulunan karbonhidratlarla benzerliği sonucu çapraz reaksiyon ile immün tolerans gelişmekte ve aşı yanıtı oluşmaktadır. Ayrıca bu polisakkaritin şeker yapısı modifiye edilmesi durumunda aşıya karşı gelişecek antikorların doku antijenleri ile çapraz reaksiyon geliştirebileceği ve otoimmün hastalıkları tetikleyebileceği endişesi de mevcuttu (29,30). Bu yüzden uzun yıllar meningokok serogrup B aşısı geliştirme çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Son yıllarda serogrup B'nin non-kapsüler yapıları, örneğin dış membran vezikülleri ve/veya nispeten korunmuş ve antijenik özelliği olan dış membran proteinleri (Örneğin, porin A) kullanılarak serogrup B aşuları geliştirilmiştir (29).

Günümüzde meningokok B serotipine karşı geliştirilmiş iki türlü aşı bulunmaktadır. Bunlar; Avrupa, Kanada, Avustralya ve ABD'de onaylanmış Bexsero (MenB-4C) ve ABD'de onaylanmış Trumenba (MenB-FHbp) aşılardır. Bexsero aşısının ülkemizde de kullanım ruhsatı vardır (30). Trumenba'nın iki doz (ilk dozdan 6 ay sonra ikinci doz) ya da 3 doz seri (0, 2-6. aylarda) şeklinde uygulanması önerilmektedir (31).

MenB-4C aşısı: Ülkemizde de ruhsat alan MenB-4C aşısı (Bexsero®) *N.meningitidis*'in tüm genomunun sekanslanması ve rekombinan bir aşıda kullanılabilcek antijenik determinantların saptanması ile elde edilmiştir (32). 4CMenB aşısının bu üretim modeli "reverse vaccinology" olarak tanımlanmaktadır. Genom sekans analizi sonrası 600 antijen belirlenmiş

ve daha sonra aşılanan farelerden bu antijenlerden 29'una karşı antikor gelişimi gösterilmiş ve 5 tanesi aşı adayı olarak seçilmiştir^(33,34). Bu antijenler, GNA2132; neisserial heparin binding antijen, GNA1030, factor H binding protein (Hbp: GNA2091 ve GNA1870) ve son olarak epitel hücrelerine adhezyon ve invazyondan sorumlu NadA antijenidir. 4CMenB aşısı ile yapılan antikor çalışmaları aşının patojenik suşların Kanada'da %66'sını, Avustralya'da %76'sını, Avrupa'da %78, Fransa ve Norveç'te ise %85'ini kapsadığını bildirmektedir⁽³⁵⁻³⁸⁾.

Klinik çalışmalar 4CMenB aşısının sütçocukları, adolesan ve erişkinlerde immünojenik olduğunu göstermektedir^(39,40). 4CMenB aşısının immünojenisitesi rutin çocukluk çağı aşılı ile birlikte uygulandığında da değişmemektedir.

Yapılan birçok klinik çalışmada, 4CMenB aşısının güvenilirliği ve istenmeyen etkileri de araştırılmıştır ve istenmeyen etki gelişme oranı 1/1000 olarak saptanmıştır^(41,42). En sık rastlanan istenmeyen etki geçici lokal reaksiyonlar olup, yaştan bağımsızdır. Bunlar lokal ağrı (%79-93'e karşın plasebo %49-86), eritem (%48-56'ya karşın plasebo %29-40) ve aşı yerinde sertlik şeklindedir. Sistemik reaksiyonlar arasında ise özellikle sütçocukları ve ufak çocuklarda görülen ateş, iritabilite ve uykuya eğilim ilk sıralarda yer almaktadır^(37,39,40).

Klinik çalışmalarda 4CMenB uygulamaları sırasında ateş gelişimi daha çok diğer aşılılarla birlikte uygulama durumlarında görülmektedir⁽⁴³⁾. Aşılanan çocukların %5.2'si ateş nedeniyle çocuk doktoruna başvururken rutin aşılarında bu oran %2.7'dir. Ateş ender olarak 39.8°C'un üzerine çıkar. Sütçocuklarının %40'ında 1 ve 2. doz sonrası, %20'sinde 3. doz sonrası $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ üzeri ateş gözlenirken, %1'inden azında ateş $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 'dir⁽⁴⁰⁾. Ateş epizotları sıklıkla hafiftir ve kendiliğinden geçer, ancak özellikle febril konvülsiyon öyküsü olan çocukların ailelerinde ve bazı sağlık çalışanlarında endişeye neden olabilir^(36,43). Bu vakalara profilaktik parasetamol uygulaması ateşin sıklığını ve ciddiyetini azaltmak için önerilebilir⁽⁴³⁾.

4CMenB Aşısının Aşılama Şemasındaki Yeri

Güncel öneriler: 4CMenB aşısı Ocak 2013'te Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency) tarafından Avrupa Birliği ülkelerinde *N. meningitidis* serogrup B ile gelişen meningokokal hastalıklardan korunma amacı ile kullanılmak üzere onaylanmıştır. ABD'de henüz onaylanmamış olan aşı Avrupa Aşı Komitesi tarafından 2013 yılının başında ruhsat almıştır. Mart 2014 tarihinde 4CMenB meningokok B aşısının 2 aydan itibaren 2., 4. ve 12. ayda 3 doz şeklinde tüm infantlara uygulanmak üzere İngiltere Ulusal Aşı programına alınması kararlaştırılmıştır. Aynı zamanda ABD'de 2 üniversitede MenB salgınları sırasında FDA'dan alınan özel bir izin ile kullanılmıştır.

Patojenin epidemiyolojik verilerine göre aşının etkinliğini arttırmak için ilk enjeksiyon 2 aylık iken, önerilmektedir⁽⁴⁴⁾. Optimal etki için 2., 3. ve 4. aylardaki enjeksiyonları takiben 12-23 ay arası rapel yapılması daha uygun görünmektedir⁽⁴⁵⁾. Adolesanlar ve diğer risk grupları da hem nazofarengeal kolonizasyonu azaltmak hem de immünite sağlamak amacıyla aşılanmalıdır^(46,47). Ülkemizde önerilen doz şeması 2-5 aylık bebekler için her biri 0.5 mL'lik 3 primer dozu (doz araları en az 1 ay olmalıdır) takiben 12-23 ay arası bir rapel doz şeklindedir. Altı-on bir aylık aşılanmamış bebekler için 0.5 mL'lik iki primer dozu (Doz araları en az 2 ay olmalıdır.) takiben 12 aydan sonra bir rapel dozu (primer dozlar ile rapel doz arası en az 2 ay olmalıdır) şeklindedir. On iki-yirmi üç aylık bebeklerde ise aralarında en az 2 ay olacak şekilde 2 primer doz uygulandıktan sonra primer seri ile arasında en az 12-23 ay süre bırakılarak bir doz rapel aşı uygulanır. İki-on yaş arası çocuklara ise aralarında en az 2 ay olacak şekilde 2 primer doz uygulanır. Rapel doz gerekliliği bildirilmemiştir. On yaş üstü adolesan ve erişkinlerde ise aralarında en az 1 ay olacak şekilde 2 doz primer doz uygulanması önerilir. Rapel doz gerekliliği bildirilmemiştir⁽⁴⁷⁾.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors.

Funding: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- Aslan N, Özen M. Meningokok tarihçesi. In: Kara A, Çiftçi E, Tezer H, eds. Çocukluk Çağında Meningokok Hastalıkları, 1st ed. İstanbul: Selen Yayıncılık, 2016: 9-15.
- Rouphael NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. *Meth Mol Biol.* 2012;799:1-20. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-346-2_1
- T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Ölüm İstatistikleri. Ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı, 27/04/2017 tarihi itibarıyla, 2009-2016. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:273.
- Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62 (RR02):1-22.
- Croxtall JD, Dhillon S. Meningococcal quadrivalent (serogroups A, C, W-135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine (Nimenrix). *Drugs* 2012;72: 2407-30. <https://doi.org/10.2165/11209580-000000000-00000>
- Miller JM, Mesaros N, Van Der Wielen M, Baine Y. Conjugate meningococcal vaccines development: GSK Biologicals Experience. *Adv Preventive Med* 2011;2011:846756. <https://doi.org/10.4061/2011/846756>
- Karaaslan A, Soysal A. Meningokok polisakarid aşular. In: Kara A, Çiftçi E, Tezer H, eds. Çocukluk Çağında Meningokok Hastalıkları, 1st ed. İstanbul: Selen Yayıncılık, 2016: 171-75.
- Assaf-Casals A, Dbaibo G. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACW-TT, Nimenrix™): A review of its immunogenicity, safety, co-administration, and antibody persistence. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1825-37. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1143157>
- Kshirsagar N, Mur N, Thatte U, Gogtay N, Viviani S, Preziosi MP, et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine* 2007;25:101-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.04.050>
- Belet N. Konjuge meningokok C aşısı ve Avrupa deneyimi. In: Kara A, Çiftçi E, Tezer H, eds. Çocukluk Çağında Meningokok Hastalıkları, 1st ed. İstanbul: Selen Yayıncılık, 2016:181-91.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June-July 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1023-25.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June 2005-September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:1120-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1018-9.
- GlaxoSmithKline Inc. Nimenrix_Meningococcal polysaccharide groups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine. Product Monograph GlaxoSmithKline Inc 2015.
- Dbaibo G, Macalalad N, Reyes MRA-DL, et al. The immunogenicity and safety of an investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine (ACWY-TT) compared with a licensed meningococcal tetravalent polysaccharide vaccine: a randomized, controlled

- non-inferiority study. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:873-80.
<https://doi.org/10.4161/hv.20211>
17. Dbaibo G, El-Ayoubi N, Ghanem S, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) administered to adults aged 56 years and older: results of an open-label, randomized, controlled trial. *Drugs Aging* 2013;30:309-19.
<https://doi.org/10.1007/s40266-013-0065-0>
 18. Baxter R, Baine Y, Ensor K, et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:e41-8.
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182054ab9>
 19. Güneş C, Tezer H. MenACWY-TT aşısı (Nimenrix). In: Kara A, Çiftçi E, Tezer H, eds. *Çocukluk Çağında Meningokok Hastalıkları*, 1st ed. İstanbul: Selen Yayıncılık, 2016:209-11.
 20. Novartis media release. FDA expands age indication for Menveo®, first and only quadrivalent meningococcal vaccine for infants as young as 2 months of age. http://www.novartisvaccines.com/newsroom/mediareleases/2013/US_Menveo_Infant_FDA_Approval_Press_Release_US.pdf.
 21. <https://www.titck.saglik.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/pvOTDze9TtfSal.pdf>
 22. MacNeil JR, Rubin L, McNamara L, Briere EC, Clark TA, Cohn AC. Use of MenACWY-CRM vaccine in children aged 2 through 23 months at increased risk for meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63: 527.
 23. Food and Drug Administration. Product approval information: package insert. Menveo (Meningococcal [Groups A, C, Y and W-135] oligosaccharide diphtheria CRM197 conjugate vaccine). <http://www.fda.gov/downloads/biologics-bloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201349.pdf> (Accessed on:10.06.2015).
 24. Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, et al. A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children. *Vaccine* 2010;28:744-53.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.064>
 25. Klein NP, Baine Y, Bianco V, et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;760-67.
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828693c5>
 26. Vesikari T, Forsten A, Boutriau D, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. Randomized trial to assess the immunogenicity, safety and antibody persistence up to three years after a single dose of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers. *Hum Vacc Immunotherapeutics* 2012;8:1892-903.
<https://doi.org/10.4161/hv.22166>
 27. Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, et al. Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years. *Vaccine*. 2009; 27: 161-68.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.075>
 28. Somer A. Meningokok B aşıları. In: Kara A, Çiftçi E, Tezer H, eds. *Çocukluk Çağında Meningokok Hastalıkları*, 1st ed. İstanbul: Selen Yayıncılık, 2016: 213-24.
 29. Dull PM, McIntosh ED. Meningococcal vaccine development-- from glycoconjugates against MenACWY to proteins against MenB-potential for broad protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30 (Suppl 2):18-25.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.062>
 30. https://gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Bexsero/pdf/BEXSERO.PDF

31. Kim DK, Riley LE, Harriman KH. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. *Ann Intern Med.* 2017;166:209.
<https://doi.org/10.7326/M16-2936>
32. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 2000;287:1816.
<https://doi.org/10.1126/science.287.5459.1816>
33. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(29):10834-9.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0603940103>
34. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B, et al. NadA, a novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med* 2002;195(11):1445-54.
<https://doi.org/10.1084/jem.20020407>
35. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:416-25.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70006-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70006-9)
36. Snape MD, Medini D, Halperin SA, DeTora L, Drori J, Moxon ER. The challenge of post-implementation surveillance for novel meningococcal vaccines. *Vaccine* 2012;30:B67-72.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.126>
37. Snape MD, Philip J, John TM, et al. Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1116-21.
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829cfff2>
38. Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA, et al. Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine* 2013;32:124-30.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.063>
39. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013;381:825-35.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61961-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61961-8)
40. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379:617-24.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61713-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61713-3)
41. Haut Conseil de la Sante’ Publique. Vaccination contre les infections invasives a’ meningocoque B, place du vaccin Bexsero1. Available from: URL: [http:// www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine? clefr=386](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386). [French], 2013.
42. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27:B112-6.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.065>
43. Marshall H, Clarke M, Sullivan T. Parental and community acceptance of the benefits and risks associated with meningococcal B vaccines. *Vaccine* 2014;32:338-44.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.042>
44. Kaaijk P, van der Ende A, Luytjes W. Routine vaccination against MenB: considerations for implementation. *Hum Vaccin Immunother* 2013;10:310-6.
<https://doi.org/10.4161/hv.26816>
45. Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:573-82.
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.85>
46. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated recommendations for use of MenB-

FHbp serogroup B meningococcal vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66:509.

<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6619a6>

47. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons

aged ≥ 10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:608.

<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6441a3>