



## Grup B Meningokok Enfeksiyonları ve Aşılama

Özge Kaba   
Ayper Somer 

### Group B Meningococcal Infections and Vaccination

#### Öz

Dünyanın her yerinde endemi ve epidemilere neden olan meningokokal enfeksiyonlar, saatler içerisinde mortalite ile sonuçlanan tablolara yol açabilir. Coğrafi özellikler, konak faktörü, mikroorganizmanın serogrubu gibi faktörler seyri etkilemektedir. Edinilen sürveyans verilerine göre epidemilere en sık neden olan serogruplar A, B, C, W135 ve Y olarak belirlenmiştir. Bunun üzerine geliştirilen A, C, W135 ve Y serogruplarını içeren yeni meningokok aşılı ile tüm dünyada bu serogrupların görülme oranı belirgin olarak azalma göstermiştir. Ülkemizde ise bağışıklama programının Hib ve pnömokok aşılarının eklenmesiyle zenginleştirilmesinden sonra meningokokal hastalıklar çarpıcı bir şekilde kendini göstermiştir. Ön planda olduğu görülen serogrup B'ye karşı korunmanın yolları aranmış ve son dönemde ters vaksinoji yöntemiyle serogrup B aşısı (4CMenB) geliştirilmiştir.

Alındığı tarih: 13.11.2019  
Kabul tarihi: 19.11.2019  
Yayın tarihi: 05.12.2019

#### Özge Kaba

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
İstanbul - Türkiye  
✉ ozgekabamd@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-8381-3255

**Anahtar kelimeler:** Meningokok B, invazif meningokokal hastalık, çocukluk çağı, aşılama

#### ABSTRACT

Meningococcal infections leading to endemics and epidemics all over the world can lead to mortality resulting in hours. Factors such as geographical characteristics, host factors, serogroup of microorganism affect the course. According to the surveillance data, serogroups A, B, C, W135 and Y were the most common causes of epidemics. With the new meningococcal vaccines including serogroups A, C, W135 and Y, the incidence of these serogroups decreased significantly all over the world. In our country, meningococcal diseases have been striking after the immunization program has been enriched with the addition of Hib and pneumococcal vaccines. Protection against serogroup B, which appears to be in the forefront, has been sought and recently, serogroup B vaccine (4CMenB) has been developed by reverse vaccination method.

A. Somer 0000-0002-7827-1113

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
İstanbul - Türkiye

**Keywords:** Meningococcus B, invazive meningococcal disease, childhood, vaccination

Meningokoklar, 19. yüzyılın başından itibaren dünyanın pek çok yerinde endemi ve epidemilere neden olmuştur. Meningokokal hastalık ilk olarak 1805 yılında tanımlanmasına rağmen, etken mikrobiyolojik olarak ilk defa 1884 yılında gösterilmiştir<sup>(1)</sup>. Adını keşifinden alan Neisseria meningitidis; 0,7-1 mikron boyunda, gram-negatif ve kapsüllü bir diplokoktur. Kapsül polisakartilerine göre A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W135 ve 29E olmak üzere 13 serogrubun var olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik veriler her yıl değişmesine rağmen; insanda en sık epidemilere yol açan serogruplar A, B, C, W135, X ve Y olarak bildirilmiştir<sup>(2)</sup>.

Adolesan ve genç erişkinlerde yaygın olan asemptomatik taşıyıcılık; etkenin konak mukozasını aşarak kan akımına geçmesi ile menenjit, pnömöni, artrit, perikardit, meningokoksemi ve septik şoka kadar değişen kliniklerle, invazif meningokokal hastalık (İMH) tablosuna neden olabilmektedir<sup>(3,4)</sup>.

Tedavisiz %80'lere ulaşan fatalite oranı, uygun tedaviye rağmen hala %10-15 oranında devam etmektedir ve hayatta kalan her 5 kişiden biri ise ekstremitte kaybı, sağırılık, merkezi sinir sistemi sorunları gibi uzun dönem sekelleri ile karşı karşıya kalmaktadır<sup>(5)</sup>.

## EPİDEMIYOLOJİ

### İnsidans

Dünya genelinde her yerde görülen bu hastalık özellikle Sahra Altı Afrika'da, Etiyopya ile Senegal arasında kalan ve menenjit kuşağı olarak adlandırılan bölgede, yıllık atak hızı 0.3-3/100,000 birey ile oldukça yüksek oranlara sahiptir <sup>(6)</sup>.

Amerika'da yapılan sürveyans çalışmalarında 1970 yılında meningokokal hastalık insidansının 1.2/100,000 olduğu; özellikle 2000'li yılların başından itibaren azalmaya devam ederek 0.5/100,000'in altına düştüğü ve 2017 yılında ise 0.11/100,000 olarak saptandığı bildirilmiştir <sup>(7,8)</sup>. Avrupa'da yapılan sürveyans çalışmalarında, 1999 yılından 2017 yılına gelindiğinde gözlenen doğrulanmış invazif meningokok hastalıklı olgu sayısının 6917'den 3221 olguya inerek İMH oranının %54 azaldığı bilinmektedir. 2017 yılı insidansı ise 2015 ve 2016 yılında da olduğu gibi 0.61/100,000 olarak rapor edilmiştir <sup>(9)</sup>.

Ülkemizde sürveyansı belirleyebilmek için başlatılan çok merkezli bir çalışmada 2005 yılında bakteriyel menenjit insidansı 3.5/100,000 iken; 2011-2012 yılları arası ile 2013 ve 2014 yılları için sırasıyla 0.9/100,000, 0.3/100,000 ve 0.9/100,000 olarak saptanmıştır <sup>(10,11)</sup>.

### Etkilenen Yaş Gruplarının Dağılımı ve Yaş Gruplarına Göre Mortalite Oranları, Serogrup Dağılımları

Sürveyans ile elde edilen verilerde İMH'dan etkilenen yaş gruplarını değerlendirmede ortak bir noktada bulunduğu aşıkardır. Amerika Birleşik Devletleri'ne ait 2007-2017 yılları arasındaki veriler değerlendirildiğinde; her 100,000 bireyde 0.66 insidans oranı ile en çok etkilenen yaş grubunun 0-4 yaş grubu olduğu bilinmektedir. Altmış beş yaş üstü bireyler hariç tutulduğunda, 0-4 yaş grubunu; 15-19 yaş grubunun 0.28/100,000 oranı ile takip ettiği de dikkati çekmektedir <sup>(8)</sup>.

Amerika'da 2006 yılından itibaren 16-24 yaş arası

bireylerde görülen meningokokal enfeksiyonlar için yapılmakta olan sürveyansta, özellikle 2010 yılından itibaren uygulanmaya başlanan ACWY aşısının hatırlatma dozundan itibaren A, C, W ve Y serogrup insidansının azaldığı; buna rağmen serogrup B insidansının aynı oranlarda devamlılık gösterdiği ortaya konulmuştur <sup>(12)</sup>. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi(CDC; Centers for Disease Control and Prevention)'ne ait 2006-2015 verileri değerlendirildiğinde; 20 yaş altı ve mortalite ile sonuçlanan 30 olgunun 13'ünün 4 yaş altında olduğu ve yine bu 13 vakadan 7'sinde mortaliteye neden olan meningokokun serogrup B olarak bildirildiği görülmektedir. Ayrıca mortalite ile sonuçlanan 1 yaş altı olgularda serogrup B oranının %57.1 ve 1-4 yaş grubu olgularda ise %50 olduğu da görülmektedir <sup>(13)</sup>.

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control) 2017 verilerine göre Avrupa Birliği'nde doğrulanmış ve bildirilmiş İMH olgularının yaş grubu dağılımı; 1 yaş altında %13.2 (yaş grubuna göre insidansı 8.2/100,000); 1-4 yaş grubunda %16.3 (yaş grubuna göre insidansı 2.4/100,000) ve 15-24 yaş grubu aralığındaki piki ise %17.3 (yaş grubuna göre insidansı 0.98/100,000) olarak kaydedilmiştir. 1999 yılında 1 yaş altında %12.2, 1-4 yaş grubunda %20.8 ve 15-24 yaş aralığında ise %22.5 olan mortalite oranları; 2017 yılına gelindiğine 1 yaş altında %10.3, 1-4 yaş grubunda %10.6 ve 15-24 yaş aralığında ise %13.1'e gerileme ile birlikte devamlılık göstermektedir <sup>(14)</sup>.

ECDC'ye bildirilen ve serogrubu tanımlanan olgular için serogrup B; 5 yaş altı olguların %70'ini ve 65 yaş altı olguların da %51.1'ine neden olarak hakim serotip olarak belirlendi <sup>(15)</sup>. Bu veri, 2018 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün Avrupa'da sıklıkla serogrup B, C, W ve daha az sıklıkta serogrup Y suşu görüldüğünü duyurmasıyla da doğrulanmıştır <sup>(16)</sup>.

Ceyhan ve ark.'nın <sup>(10)</sup> ülkemizde 2005-2006 yılları arasında sürdürdüğü çalışmada, özellikle 7 yaş ve altını ağırlıklı olarak etkileyen, *N.meningitidis*'in etken olduğu akut bakteriyel menenjit insidansının

neredeyse 3.5/100,000 ile en yüksek olarak 1 yaş altı grupta meydana geldiği gösterilmiştir. Hatta yaşamın ilk 3 yılı süresince *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) ve *S.pneumoniae*'ya oranla meningokokal hastalık insidansı oldukça yüksek belirlenmişti <sup>(10)</sup>. 2005 yılından 2012 yılına kadar devam eden süreçte ise saptanan akut bakteriyel menenjit olgularının %51.6'sında *N.meningitidis* etken olarak belirlenmiştir. Meningokokun saptandığı olgulardaki yaş dağılımına bakıldığında ise özellikle 6 aydan küçük çocukların etkilenmiş olduğu 1 yaş altı grubun %18.3 ve 1-4 yaş arası grubun %32.4'lük dilimi oluşturduğu görüldü. 2006 yılında Hib ile 2008 yılında 7 valanlı ve 2011 yılında 13 valanlı konjüge pnömokok aşılarının rutin bağışıklama programında yer alması nedeniyle *N. meningitidis* önemli bir menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir.

Ülkemizdeki serogrupların dağılımı irdelendiğinde, 1987 yılına kadar Berkman ve ark. <sup>(17,18)</sup> tarafından yapılan iki lokal çalışmada serogrup B sırasıyla %46 ve %52 oranları ile baskın serogrup olarak saptanmıştır. Tuncer ve ark. <sup>(19)</sup> tarafından 1987'de; Elmastaş ve ark. <sup>(20)</sup> tarafından 1990-1994 yılları arasında yapılan çalışmalarda ise sırasıyla %95 ve %88 oranlarında ile serogrup C ön plana çıkmıştır. Ceyhan ve ark.'nın <sup>(21)</sup> 2005-2012 yılları arasında %38.1 ile serogrup W135'in ilk sırada saptadığı ve onu da %26.1 ile serogrup B'nin takip ettiği görülmektedir. Bu durumun, vatandaşlarımızın yaptığı Hac ve Umre ziyaretlerinde, meningokoklar için taşıyıcı birer bireye dönüşmeleriyle meydana geldiği tahmin edilmektedir <sup>(21)</sup>. 2013-2014 aralığında edinilen bilgilere göre ise serogrup B %32.9 ve serogrup W135 %41.4 ile ilk iki sırada bulunmaya devam etmektedir <sup>(11)</sup>. 2018 yılı temmuz ayına kadar olan verilere göre ise 18 yaş altında 13 adet serogrup B olgusu olduğu bilinmektedir <sup>(22)</sup>.

Mortalite ile sonuçlanan vakalar irdelendiğinde ise 2005-2012 yılları arasında toplamda 37 vakanın kaybedildiği ve *N.meningitidis*'e bağlı mortalite oranının ise %52.4 olduğu belirlenmiştir. 2013 ve 2014 yılı için çalışmalara dâhil edilen vakalarda etken, sırasıyla %22.5 ve %90.4 oranında *N.meningitidis* olarak sap-

tanmıştır <sup>(11,21)</sup>.

İnsandan insana damlacık yolu ile bulaşan bu mikroorganizmanın nazofarenkste kolonize olduğu da bilinen bir gerçektir. Kabaca erişkinlerin %10'unun kolonize olduğu ve kolonizasyon oranının yaş ile orantılı olarak arttığı da gösterilmiştir <sup>(23)</sup>. Amerika'da yurt benzeri toplu konaklama alanlarında yaşayan üniversite öğrencilerinin, kolonizasyon açısından değerlendirildiği bir çalışmada, okulun sadece ilk haftasında %7'den %23'e çıktığı ve bundan yaklaşık 3 ay sonra da %34 oranına ulaştığı bildirilmiştir <sup>(24)</sup>. Ülkemizde ise 1995-1996 yılları arasında Erciş ve ark.'nın <sup>(25)</sup> Ankara ilinde 7-19 yaş aralığındaki 1155 öğrenci ile yaptığı çalışmalarda taşıyıcılık oranı %10.4 olarak belirlenmiş olup bunların da %47.5'sinin meningokok tip B olduğu rapor edilmiştir. Yine Manisa'da 2001-2002 yılları arasında ilköğretimini sürdüren ve rastgele seçilmiş 1128 öğrencide Gazi ve ark.'nın <sup>(26)</sup> yaptığı çalışmada ise kolonizasyon oranı %6.2 olarak kaydedilmiştir. Yüzde 22.5 oranı ile meningokok tip B yine ön sıralarda yer almaktaydı <sup>(26)</sup>. Son dönemde Tekin ve ark.'nın <sup>(27)</sup> 10-24 yaş aralığında taşıyıcılık ve risk gruplarının değerlendirdiği, 12 farklı ilin katılımı ile yapılan bir çalışmada; %6.3 oranında taşıyıcılık ve taşıyıcıların serogrup dağılımında ise %9.4 ile meningokok tip B ikinci sırayı almıştır <sup>(27)</sup>. Nazofarengeal taşıyıcılığın meningokokal hastalık açısından risk faktörü olduğu bilinmekte olup, öğrenci yurtlarında kalan adolesanlar veya askere giden genç erişkinlerin de risk grubuna dahil olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında 2 yaş altı ve 15-19 yaş aralığındaki hastalık riski de artmaktadır. Bunun yanında anatomik veya fonksiyonel aspleni, kompleman eksikliği, ekulizumab kullanımı, konjenital veya HIV gibi edinsel immünyetersizlikler, geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonları (özellikle influenza ve mikoplazma enfeksiyonları), sigara maruziyeti, kalabalık yaşam ve Hac ziyaretine gitmiş birey varlığı da riski arttırmaktadır <sup>(27,28)</sup>.

### **Meningokok B Enfeksiyonlarına Karşı Korunma ve Aşılar**

Dünyanın her yerinde epidemi yapabilecek olan bu

mikroorganizmaya karşı aşılama önerileri başta Avrupa ve Amerika kaynaklı olmak üzere birçok rehberde yer almaya başlamıştır <sup>(29-32)</sup>. 1980'li yıllardan itibaren meningokok A, C, W135 ve Y'ye karşı aşilar geliştirilmiş olup günümüzde kullanımda olan polisakkarit ve konjüge aşilar mevcuttur. Yapılan çalışmalarla kuadrivalan meningokok aşilamasının etkin olarak sürdürülmesine rağmen serogrup B için çapraz koruma sağlanamadığından, serogrup B'nin neden olduğu İMH oranlarında belirgin bir değişiklik olmadığı da bilinmektedir. MacNeil ve ark.'nın <sup>(13)</sup> 2006-2015 aralığındaki sürveyans verileri de dikkate alınarak yaptığı çalışmada; 11-20 yaş arası rutin olarak Men ACWY ile aşılanan bireylerdeki İMH insidansında belirgin azalma olduğu göze çarpmaktadır. Serogrup ACWY ile gelişen İMH'nin; 1 yaş altında %81.4, 11-15 yaş arasında %94.5, 16-20 yaş arasında ise %92.3 oranında azaldığı gösterilmiştir. Serogrup B için ise bu azalma oldukça geride kalmış olup 11-20 yaş grubu aralığı için %45.1 ile %57.7 arasında değişiklik göstermektedir <sup>(13)</sup>.

Polisakkarit kapsül yapısının, insan nöral dokuları da dahil birçok dokumuzda bulunan polisialik asite benzerliği ve immünojenitesinin de düşük olması nedeniyle serogrup B'ye karşı aşı geliştirme çalışmalarının daha zorlu olmasına neden olmuştur <sup>(33)</sup>.

İlk olarak dış membran vezikülleri kullanılarak Küba'da geliştirilmiş olan VA-MENGO-BC aşısının bölgesel etkinliği; diğer bölgelerdeki sürveyans verilerine göre uygun serogrurlara ait dış membran veziküllerinin (DMV) kullanılması fikrinden yola çıkılmasına ve tüm dünyada etkili olabilecek aşı geliştirme çalışmalarının başlatılmasına yol açmıştır <sup>(34)</sup>. Bu süreçten sonra da Norveç, Fransa, Brezilya, Şili ve Yeni Zelanda'da da kendi suşlarına yönelik aşilar üretilmiştir. Günümüzde mevcut olan iki aşidan MenB-FHbp (Trumenba, Pfizer) Amerika'da; 4CMenB (Bexsero, GSK) ise Avrupa, Kanada, Avustralya, Amerika ve İngiltere'de onay almıştır. MenB-FHbp, içerdiği az sayıda antijen nedeniyle, tüm dünyada etkili olabilecek yeterli korumayı sağlamamaktadır. Aksine, ters vaksinoloji (Revers Vaccinology) olarak da adlandırılan yöntem-

le; serogrup B'ye ait olan biri DMV (Por A), diğer 3'ü ise yine serogrup B'ye ait subkapsüler protein antijeni olan; fHbp (faktör H bağlayan protein), NHBA (*Neisseria* heparin bağlayan antijen) ve Nad A (*Neisseria* adhezin A) kullanılarak dört komponentli, tüm dünyada etkili olabilecek bir meningokok B(4CmenB) aşısı geliştirilmiştir <sup>(35)</sup>.

4CMenB'nin onay aşamasında bulunduğu 2011-2012 yılları arasında, İngiltere'de endemik hipervirulan bir suş olan MenW:cc11 nedeniyle yaşanan salgında; suş ve aşının, ortak antijenlerden birini barındırması nedeniyle 4CMenB kullanılmış olup, etkin koruma sağlandığı bildirilmiştir <sup>(36)</sup>. Ardından Kanada sürveyans verilerinde 2009-2011 arasında görülen İMH vakalarının %88'inin ve mortalitenin %61'inin de serogrup B nedeniyle meydana geldiği görüldüğünden 2014 yılında 20 yaş altı bireyleri kapsayan gönüllü bir aşılama kampanyası başlatılmıştır. Sonuç verilerinde aşılınmış yaklaşık 49,000 birey arasında serogrup B'ye bağlı İMH olmadığı, hastalık riskinin belirgin azaldığı rapor edilmiştir. Bu da klinik çalışmalar ve gözlenen gerçek verilerin örtüşmesine dolayısıyla da güvenlik verilerinin tutarlı olarak değerlendirilmesine yol açmıştır <sup>(37)</sup>.

İlaç ve Gıda Uygulamaları (Food and Drug Administration, FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından onaylanmış olan kullanım şeması aşağıdadır ve bu şema ülkemizde de onaylanmış aşı şemasıdır (Tablo 1) <sup>(38)</sup>.

Rutin aşilar ile birlikte, primer serinin 2., 4. ve 6. aylarda, rapelin ise 12. ayda uygulandığı bir hasta grubunda primer aşılama sonrası antikor titreleri değerlendirildiğinde; aşılama sonrası 1. ayda fHbp, NadA, Por A ve NHBA'ya karşı sırasıyla %100, %100, %84 ve %84 saptanan antikor titreleri, rapel doz öncesinde yeniden değerlendirilmiş ve sırasıyla %81, %99, %22 ve %61 olarak bulunmuştur. Bu hasta grubuna rapel uygulandıktan sonra ise antikor titrelerinin yine sırasıyla %100, %100, %95 ve %98'e yükseldiği görülmüştür <sup>(39)</sup>. Vesikari ve ark. <sup>(39)</sup>, yine aynı çalışmada, 4CMenB'nin çocukluk çağında rutin olarak

Tablo 1. 4CMenB aşı kullanım şeması.

Primer aşılama		Primer dozlar arası süre	Rapel
2-5 ay	3 doz (ilk doz 2. ayda)	≥1 ay	12-15. aylarda 1 doz
6-11 ay	2 doz	≥2 ay	Yaşamın 2. Yılında ek bir doz. (Primer seri ve rapel arasında en az 2 ay olmalı.)
12-23 ay	2 doz	≥2 ay	Primer seriden 12-23 ay sonra uygulanacak ek bir doz
2-10 yaş	2 doz	≥2 ay	İhtiyaç belirlenmemiştir.
≥11 yaş	2 doz	≥1 ay	İhtiyaç belirlenmemiştir.

uygulanan aşılarla (difteri, tetanoz, boğmaca, polio 1, 2, 3, hepatit B ve Hib) birlikte uygulandığında, bu aşılar için oluşturulan antikor yanıtlarında da azalma olmadığını ortaya koymuştur. Gossger ve ark.'nın<sup>(40)</sup> 2008-2010 yılları arasında yaptığı randomize kontrollü çalışmada; rutin aşılama programının yanında, 4CMenB aşı planı 2., 4. ve 6. ay olan katılımcılar ile 2., 3. ve 4. ay olan katılımcılar arasındaki antikor oranları benzer bulunmuştur. Torres ve ark.<sup>(41)</sup> ise; 3 primer ve 1 rapel dozun 2.5, 3.5, 5 ve 11. aylarda uygulandığı katılımcılar ile; 3.5, 5 ve 11. ayda 2 primer ve 1 rapel dozun uygulandığı indirgenmiş programa dahil edilen katılımcıların antikor titrelerini karşılaştırarak benzer bulmuştur. Bu çalışma 2019 yılında Biolchi ve ark.'nın<sup>(42)</sup> İngiltere'de, 3+1 aşılama programı ile 3+1 aşılama programını karşılaştırıldığı çalışmada 2 primer ve 1 rapel doz şeklindeki programında 3+1 şeklindeki program kadar etkin olduğu ortaya konmuştur.

Hastalık riskinin yeniden pik yaptığı bir diğer yaş grubu olan adolesanlarda yapılan çalışmalarda; 1, 2 ve 6 ay gibi farklı doz aralıkları kullanılan katılımcılara uygulanan seri tamamlandıktan 1 ay sonra bakılan antikor titreleri %100'ünde koruyucu kabul edilmiştir<sup>(43)</sup>. Yine Santolaya ve ark.<sup>(44)</sup>; 11-17 yaş aralığında olup farklı aşılama programları ile primer serilerini tamamlamış adolesanları 18-23 ay sonra değerlendirmiş ve antikor seviyelerinin koruyucu düzeyde persiste ettiğini rapor etmişlerdir.

On yaş altı grupta en sık bildirilen yan etkileri; yeme bozukluğu, uyku hali, alışılmışın dışında ağlama, baş ağrısı, ishal, kusma, döküntü, artralji, ateş, enjeksiyon yerinde şişlik, eritem, endürasyon ve hassasi-

yettir. On yaş ve üzerindeki yaş grubunda ise; baş ağrısı, bulantı, miyalji, artralji, enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, endürasyon, eritem ve hassasiyet bildirilmiştir<sup>(38)</sup>. Tek başına 4CMenB uygulamasındaki ateş reaksiyonunun rutin aşılarından farksız olduğu fakat 4CMenB'nin rutin aşılarından herhangi biriyle birlikte uygulandığında ateş ve sistemik reaksiyon yanıtının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte aşı serisindeki devam dozları uygulandığında advers reaksiyon şiddet veya insidansında herhangi bir artış da gözlenmemiştir<sup>(39)</sup>. Bunun üzerine ise Prymula ve ark.'nın<sup>(45)</sup> tasarladığı bir çalışma ile; 4CMenB, bir gruba tek başına bir gruba rutin bebeklik aşıları ile birlikte uygulanmış ve katılımcı gruplara profilaktik parasetamol verilmiştir. Rutin bebeklik aşıları ile birlikte yapılan 4CMenB uygulamasında ateş reaksiyonu daha fazla olmuş olup profilaktik parasetamol uygulaması ile de ateş reaksiyonunda belirgin azalma gözlenmiştir. Ayrıca parasetamol uygulanan ve uygulanmayan katılımcılarda ölçülen rutin bebeklik aşıları ile 4CMenB'ye karşı oluşturulan antikor yanıtlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır<sup>(45)</sup>.

Günümüzde kırktan fazla ülkede ruhsatlanmış olan 4CMenB aşısı birçok ülkenin aşılama rehberlerinde de yerini almıştır. Serogrup değişimlerinin dinamik bir şekilde sürdüğü İMH'da; sürveyans yapılması ve sürveyansa uygun bağışıklama ile mortalite ve morbiditenin azaltılması mümkün olacaktır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir finansal destek almamıştır.



**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest of the author.

**Funding:** The authors received no financial support.

#### KAYNAKLAR

1. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012;30(5):3-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.062>
2. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013 Sep 10;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-11-17>
3. Muttalif AR, Presa JV, Haridy H, Gamil A, Serra LC, Cané A. Incidence and Prevention of Invasive Meningococcal Disease in Global Mass Gathering Events. *Infect Dis Ther*. 2019 Aug 30. <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00262-9>
4. Vespa Presa J, Abalos MG, Sini de Almeida R, Cane A. Epidemiological burden of meningococcal disease in Latin America: A systematic literature review. *Int J Infect Dis*. 2019 Aug; 85:37-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.006>
5. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(5):317-28. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70048-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70048-7)
6. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal home. Meningococcal disease in other countries. (Accessed November 12, 2019, available at <https://www.cdc.gov/meningococcal/global.html>).
7. Adams DA, Thomas KR, Jajosky RA, Foster L, Sharp P, Onweh DH, et al. Summary of Notifiable Infectious Diseases and Conditions - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;63:1. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6354a1>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal home. Surveillance. Surveillance Data Tables. (Accessed November 12, 2019, available at <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/surveillance-data.html#figure02>)
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2017.
10. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1089-96. <https://doi.org/10.3201/eid1407.070938>
11. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Karadag Oncel E, Camcioglu Y, Salman N, et al. Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother* 2016 Nov;12(11):2940-5. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1209278>
12. Marshall GS, Dempsey AF, Srivastava A, Isturiz RE. US College Students Are at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 May 11. pii: piz024. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz024>
13. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current Epidemiology and Trends in Meningococcal Disease-United States, 1996-2015. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1276-81. <https://doi.org/10.1093/cid/cix993>
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Invasive Meningococcal Disease. (Accessed November 12, 2019, available at: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&FixDataset=1>).
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
16. World Health Organization. Health Topics. Meningitis. Serogroup distribution of invasive meningococcal disease, 2018. (Accessed November 12, 2019, available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/serogroup-distribution-2018.pdf>).
17. Berkman E, Özben G. Meningococcal meningitis epidemic in Ankara. *Mikrobiyol Bul*. 1982;16:101-6.
18. Berkman E, Özben G, İlhan O. A meningococcal epidemic in Ankara. *Mikrobiyol Bul*. 1977;11:256-66.
19. Tuncer AM, Gür I, Ulya E. One daily ceftriaxone for meningococemia and meningococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 711-3. <https://doi.org/10.1097/00006454-198810000-00009>
20. Elmastas H, Narin N, Olcer N. Meningokoksemide epidemiyoloji. *Klinik Pediatri* 1992;1:58-61.
21. Ceyhan M, Gürler N, Ozsurekci Y, Keser M, Aycan AE, Gurbuz V, et al. Meningitis caused by Neisseria Meningitidis, Hemophilus Influenzae Type B and Streptococcus pneumoniae during 2005-2012 in Turkey. A multicenter prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2706-12. <https://doi.org/10.4161/hv.29678>
22. T. C. Sağlık Bakanlığı. Meningokok Sürveyans Verileri, 2018
23. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62:1-28.

24. Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N, Slack RC, Madeley RJ, Ait-Tahar K, et al. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ* 2000;320:846.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.320.7238.846>
25. Ercis S, Köseoğlu O, Salmanzadeh-Ahrabi S, Ercis M, Akin L, Haşçelik C. The prevalence of nasopharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage, serogroup distribution, and antibiotic resistance among healthy children in Cankaya municipality schools of Ankara province. *Mikrobiyol Bul* 2005;39:411-20.
26. Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B, Akcali S, Ozkutuk N, Degerli K, et al. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of *Neisseria meningitidis* in primary school children in Manisa, Turkey. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:758-62.
27. Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, Karbuz A, Salman N, Sutçu M, et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey. *Hum Vaccin Immunother* 2017 May 4;13(5):1182-9.  
<https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1268304>
28. Çelebi S. Bakteriyel Menenjitte Epidemiyoloji, Korunma ve Meningokok Serogrup B Enfeksiyonu. *J Pediatr Inf* 2014; 8: 33-9.
29. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: p.550-561.
30. Robinson JL. Update on invasive meningococcal vaccination for Canadian children and youth. *Paediatr Child Health*. 2018 Feb;23(1):e1-e4.  
<https://doi.org/10.1093/pch/pxx162>
31. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Schedules. For Health Care Providers. Child and Adolescent Immunization Schedule(birth through 18 years) (Accessed November 12, 2019, available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>).
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Scheduler. (Accessed November 12, 2019, available at: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>)
33. Wilkins AL, Snape MD. Emerging clinical experience with vaccines against group B meningococcal disease. *Vaccine* 2018 Aug 28;36(36):5470-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.056>
34. Pérez Rodríguez A, Dickinson Meneses F, Rodríguez Ortega M. Effectiveness of the anti-meningococcal vaccine VA-MENGO-BC in the first year of life of Cuban children, 1997-2008. *Rev Cubana Med Trop* 2011 May-Aug;63(2):155-60.
35. Harrison LH. Vaccines for prevention of group B meningococcal disease: Not your father's vaccines. *Vaccine* 2015 Nov 27;33 Suppl 4:D32-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.101>
36. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, Findlow J, Ramsay ME, Borrow R. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016 Feb;22(2):309-11.  
<https://doi.org/10.3201/eid2202.150369>
37. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, Boulianne N, Gagné H, Gilca V, Deceuninck G, Ouakki M, Skowronski DM. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018 Dec 18;36(52):8039-46.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.095>
38. European Medicines Agency. Medicines. Human medicine European public assessment report (EPAR): Bexsero. Product Information. (Accessed November 12, 2019, available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_en.pdf)).
39. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. 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 Mar 9;381(9869):825-35.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61961-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61961-8)
40. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. European MenB Vaccine Study Group. 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 Feb 8;307(6):573-82.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2012.85>
41. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *J Infect*. 2018 Mar;76(3):258-269.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.12.005>
42. Biolchi A, Tomei S, Santini L, Welsch JA, Toneatto D, Gaitatzis N, et al. Evaluation of strain coverage of the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered in infants according to different immunisation schedules. *Hum Vaccin Immunother*.

- 2019;15(3):725-31.  
<https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1537756>
43. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. V72P10 Meningococcal B Adolescent Vaccine Study group. 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 Feb 18;379(9816):617-24.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61713-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61713-3)
44. Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Nov;9(11):2304-10.  
<https://doi.org/10.4161/hv.25505>
45. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Barone M, Dull PM, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):2005-14.  
<https://doi.org/10.4161/hv.28666>