

Meningokok Aşılıarı

Meningococcal Vaccines

Özet

Meningokok hastalığı ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir infeksiyondur. Tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'nün "Sağlıklı kişiler 2020" hedefi meningokok hastalığının insidansını yüzde 0.3'e düşürmektir. Aşılama meningokok hastalığını önlemede en başarılı ve maliyet etkin girişimdir. Her yaş için mevcut etkili ve güvenilir aşılarla bu hedefe ulaşabiliriz.

Abstract

Meningococcal disease are a serious and potentially life-threatening infection. It has high morbidity and mortality rate worldwide. The *Healthy People 2020* goal is to reduce incidence of meningococcal disease to 0.3 cases/100,000 population. Vaccination is the most successful and cost-effective intervention to prevent of Meningococcal disease. We can reach this goal with safe and effective vaccine that is available for all ages.

Meningokok asemptomatik taşıyıcılıktan, gizli bakteriyemi-ye; sepsisten, çok hızlı ilerleyen ve yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan meningokoksemiye kadar geniş bir yelpazede hastalığa neden olmaktadır. Meningokokal hastalıklar göreceli olarak nadir olmakla birlikte yaşamı tehdit eden ciddi sonuçlara yol açtıkları ve salgınlara neden olabildikleri için bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Pnömonokok ve hemofilus influenzae'ya karşı etkili aşıların bulunması ve uygulanması ile bu ajanların yol açtığı menenjit olguları azalırken N. meningitis tüm dünyada çocuk ve erişkinlerde menenjit ve sepsisin en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Erken tanı ve tedaviye rağmen, özellikle çocuklarda ve ergenlerde yüksek ölüm oranı ve nörolojik sekellere yol açmaktadır. Son 200 yıl boyunca dünyanın birçok bölgesinde çok sayıda meningokok epidemisi ortaya çıkmıştır. Bu nedenlerle Dünya Sağlık Örgütü'nün de desteği ile aşı çalışmaları başlamıştır. Bu yazıda meningokok infeksiyonundan korunma konusunda güncel bilgiler verilmeye çalışılacaktır.

N. Meningitidis ya da diğer adı ile meningokok sadece insanlarda bulunan gram negatif, aerobik bir bakteridir. Meningokok hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) ilk kez 1887 yılında Weichselbaum tarafından izole edilmiştir (1,2). Bakteri kapsüllü ya da kapsülsüz olabilir. Virülen suşları majör virülans faktör olan polisakkarid kapsüle sahiptir. Onüç farklı polisakkarit kapsüllü serogrup (A, B, C, D, E, H, I, K, L, W-135, X, Y, ve Z) vardır; ancak invazif infeksiyona sadece A, B, C, W-135 ve Y serogrupları neden olmaktadır (1-3).

Serogrup A Afrika ve Çin'de invazif meningokok infeksiyonlarının en sık rastlanan etkenidir (4). Serogrup B, serogrup A'ya göre daha düşük hastalık insidansına sahip

Doç. Dr. Melahat AKDENİZ

Doç. Dr. Nilgün ERKEK

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile hekimliği Anabilim Dalı

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile hekimliği AD Antalya

Tel/phone: +90 242 2496268

E-mail: melahatakdenez@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Menengokoksik hastalıklar,
menengokoksik hastalıkları
önleme, menengokok aşıları

Keywords:

Meningococcal disease, prevent of meningococcal disease menengococcal vaccine

Geliş Tarihi - Received
02/02/2016

Kabul Tarihi - Accepted
01/03/2016

olmakla birlikte Avrupa ve Amerika'da, Asya Pasifik bölgesinde uzamış salgınlara neden olmaktadır. Serogrup C major epidemik salgınlara ve yerel salgınlara neden olmaktadır. Ergenlerde ve genç erişkinlerde görülen invazif meningokoksik hastalığın çoğu serogrup C ile oluşmaktadır. Serogrup W-135 daha çok Hac bölgesine ve Afrika menenjit kuşağında salgınlara yol açmaktadır. Serogrup Y ABD ve İsrail'de 1990'lardan sonra giderek artan sayıda kişide hastalığa neden olmuştur. Serogrup X sahra altı bölgede yerel salgınlar yapmaktadır (1-5). ABD'de meningokoksik menenjit olgularının çoğundan serogrup B, C ve Y sorumludur (6). Avrupa'da serogrup B ve C, Afrika menenjit kuşağında Serogrup A, C ve W135 en sık serogruplar arasında yer almaktadır. Ancak uluslararası seyahatlerin giderek artması ile endemik bölgelerdeki çeşitli serogrupların farklı ülkelere taşınması ve yerel salgınlara yol açması mümkündür (5).

Ülkemizde menenjit olguları genellikle serogrup A ve Y tarafından oluşturulmaktadır. Geçmiş yıllarda gelişmiş ülkelere benzer şekilde serogrup C hastalığı yaygınken, son yıllarda büyük olasılıkla Hac'dan taşınan suşlara bağlı olarak W135 infeksiyonlarında artış gözlenmektedir (4,7). Ceyhan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Türkiye, Kuzey Afrika ve Ortadoğu'da görülen meningokok serogrupları ve insidansları Çizelge 1'de görülmektedir. Tüm dünyada ülkelere göre serogrupların dağılımı ise Şekil 1'de görülmektedir.

Menengokokların kapsülsüz suşları asemptomatik taşıyıcılarda, sıklıkla nazofarinksde, mukozal hücrelerin yüzeyine tutunmuş olarak bulunmaktadır. Bakteri bazen nazofarinksten komşu epitelyal yüzeylere yayılabilir ve pnömoni, sinüzit ya da otitis media gibi lokal infeksiyonlara neden olabilir. Az sayıda kişide bakteri mukozaya penetre olur

ve kan dolaşımına geçerek sistemik hastalığa neden olur. Mukoza yüzeyinde kolonize olan meningokoklar insandan insana doğrudan temas, solunum yolu ya da tükürük gibi salgılara maruziyet ya da damlacık yolu ile bulaşabilir. Nadir olarak cinsel yolla da bulaşabilmektedir (1-3).

Erişkinlerin %5-10'u asemptomatik nazofarengal meningokok taşıyıcılarıdır (1,8). Taşıyıcılık oranı yaşa ve yaşam koşullarına göre değişir. Küçük çocuklarda (%4-5) erişkinlerden daha düşüktür. Ergenler ve genç erişkinlerde ise en yüksektir (%7-23) (8). Askeri personelde %36-71'e ulaşan yüksek rakamlar bildirilmiştir (1). Christensen ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde taşıyıcılık oranının 19 yaşında pik yaptığı (%23) ve daha sonra azalmaya başladığı, 50 yaş üzerinde %7-8'e indiği bulunmuştur (8). Bazı meningokok suşları oldukça bulaşıcıdır ancak uzun süreli taşıyıcılık nadirdir. Hem patojenik hem de patojenik olmayan suş taşıyıcılarının çok azında invazif meningokoksik hastalık ortaya çıkmaktadır. Çoğu taşıyıcıda zamanla, sistemik, türe özgü koruyucu antikor yanıtı gelişmektedir (1).

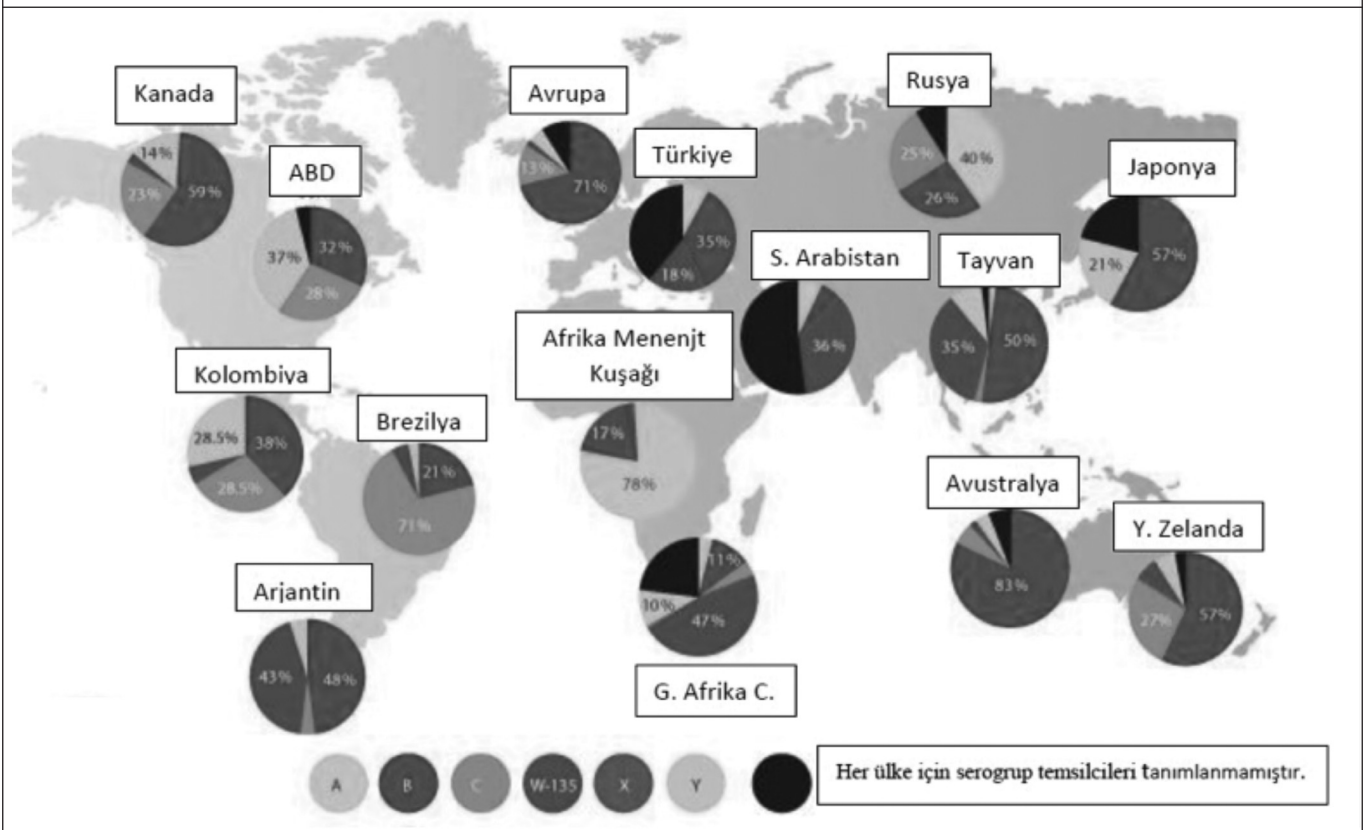
Meninkokoksik hastalıklar her yaşta görülebilir; ancak, bazı kişiler daha yüksek risk altındadır. İmmün yetersizlik, kronik kompleman komponent eksiklikleri, fonksiyonel ya da anatomik aspleni, nefrotik sendromu olan kişiler yüksek risktedir. Öğrenciler, askerler, hacılar gibi kalabalık yaşam ortamlarında bulunan kişilerde damlacıkla bulaşma riski artmaktadır. Aktif ya da pasif sigara içiciliği, yeni geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu, solunum yolu mukozasının bütünlüğünü bozarak hastalık riskini artırmaktadır. Hasta kişi ile yakın teması olan ev halkı, oda arkadaşı, sağlık çalışanları gibi kişiler önemli oranda daha yüksek riske sahiptir (1-6). Meningokoksik infeksiyonların endemik olduğu bölgelere seyahat edenler hem meningokokal hastalık kapma hem

Çizelge 1. Orta-Doğu ve Kuzey Afrika'da görülen menenjit serogrupları ve insidansları

| Ülke | Serogrup | İnsidans (yüzbinde) |
|-----------------|--|---------------------|
| Mısır | A, B, C, D, W-135, Y, Z iken zamanla A ve B'ye kaymış. | 0.1 |
| İran | B, C | 0.14 |
| İsrail | A, B, C, W-135, Y | 1.22 |
| Kuveyt | A, B, C, W-135, X, Y, Z | 0.23 |
| Fas | A, B, C, W-135, Y | 5.24 |
| Umman | A, C, W-135 | 0.10 |
| Katar | A, B, W-135, Y | 0.73 |
| Suudi Arabistan | A, B, C, W-135 | 0.09 |
| Sudan | W135 | 13.26 |
| Tunus | A,B,C | 2.86 |
| Türkiye | A, B, W-135, Y | 0.88 |

Kaynak: Ceyhan M, Anis S, Htun-Myint L, Pawinski R, Montse Soriano-Gabarro M, Vyse A. Meningococcal disease in the Middle East and North Africa: an important public health consideration that requires further attention. *International Journal of Infectious Diseases* 16 (2012) e574-e582

Şekil 1. Serogrupların coğrafi bölgelere göre dağılımları



Kaynak: Ceyhan M. Epidemiyoloji, Meningokok İnfeksiyonları, Tanı, Tedavi ve Korunma kitabı içinde. Ed. Ceyhan M. Akademi Yayınevi, İstanbul, 2013

de hastalığın global olarak yayılmasına katkıda bulunma potansiyeline sahiptirler. Bu nedenle bu bölgelere seyahat edenlere seyahat öncesi meningokok aşısı yapılması pek çok ülkede zorunlu kılınmıştır (7).

Meningokoksik hastalıklar her yaşta görülmekle birlikte 5 yaşından küçük çocuklarda daha sık ortaya çıkmaktadır. İkinci pik ergenlik döneminde görülmektedir. Elli yaşın üzerinde nadirdir.

Endemik koşullarda bebeklerde en sık serogrup B, ergenlerde serogrup C, erişkinlerde serogrup B ve Y infeksiyona neden olmaktadır (1,2,9).

Tüm dünyada görülebilen meningokok infeksiyonlarının insidansı bölgeden bölgeye değişmektedir. ABD’de meningokoksik menenjit insidansı göreceli olarak düşüktür (yüzbinde 0.9-1.5) ve çoğu olgu sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak son yıllarda bazı üniversite kampüslerinde B serotipine bağlı küçük çaplı salgınlar görülmüştür (6,10). Kanada ve Avrupa’da insidans %0.35-3 arasında değişmektedir (3,11). İngiltere’de aşılamaların başlamasından önce yüzbinde 5.4 olan insidans aşılama başladıktan sonra yüzbinde 1.63’e düşmüştür (11). Sahra altı Afrika’da ise insidans 100.000’de 10-25’dir (12). Türkiye’de yapılan çalışmalarda insidans ortalama yüzbinde 0.3-2.2 oranlarında bulunmuştur (7,9).

Afrika menenjit kuşağında hastalık sıcak ve kuru havaların hakim olduğu Aralık- Mart arasında epidemiler şeklinde görülmektedir. Ülkemizde daha çok kış ve ilk bahar başında görülmektedir. DSÖ verilerine göre 1996 yılında başlayan meningokokkal menenjit pandemisinde yaklaşık 300.000 kişi hastalanmıştır. Salgınlar dışında her yıl en az 1.2 milyon kişi bakteriyel menenjite yakalanmaktadır. Bu olguların 135 bini ölümle sonuçlanmaktadır. Olguların yaklaşık 500 000’i ve ölümlerin 50 000’i meningokoksik menenjite bağlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel menenjite bağlı mortalite oranları gelişmiş ülkelerden %20-40 daha yüksektir (1,2).

Ceyhan ve ark.’nın yaptıkları çok merkezli çalışmaya göre ülkemizde meningokok

en sık menenjit nedenidir. Çocukluk çağı akut bakteriyel menenjitlerinin %56,5’inden N. Menenjit sorumludur. Ülkemizde serogrup B ve W135 en sık serogruplar arasında yer almaktadır. Serogrup A ve Y daha nadirdir. Serogrup C görülmemektedir (9).

Meningokoksik hastalıklarda ölüm oranı yaklaşık olarak %10-15’dir. Meningoksemili hastalarda ölüm oranı %25-30’a kadar yükselmektedir. Yaşayan kişilerde %11-19 oranında sağırılık, konvülsiyonlar, amputasyon, mental retardasyon gibi sekellerin görülme oranı ise hastalık sonrası yaşayan kişilerde ise %11-19 oranında ciddi sekeller or-

taya çıkmaktadır (11-14). Bu nedenle hastalık ortaya çıkmadan önleme büyük önem taşımaktadır.

Korunma

Kemoprofilaksi

Taşıyıcılardan meningokokları elimine etmek ve hasta ile yakın teması olan ev halkı dahil kişilerde hastalığın gelişmesini önlemek amacıyla yapılmaktadır. N. Menenjitis enfeksiyonlu kişi ile temastan sonraki 8 saat içinde başlanması gerekmektedir (10,). Çizelge 2 kemoprofilaksiste kullanılan antibiyotikleri ve dozlarını göstermektedir.

Aşılama

Meningokok enfeksiyonları aşı ile engellenebilir hastalıklar arasındadır. Halen kullanılan aşilar yanında daha etkili ve güvenilir meningokok aşilar ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Menengokok aşilar polisakkarit aşı ve konjuge aşı olarak iki tiptir. Polisakkarit aşilar 1970'lerden beri kullanılmaktadır. Farklı bölgelerde etkin olan serogrupları içermesi için farklı kombinasyonlarda (AC, ACW-135; ACYW-135 gibi) üretilmektedirler. Etkinlikleri pek çok çalışmada gösterilmiştir (10). Ancak, polisakkarit aşiların immünolojik özellikleri koruyucu aşılama programlarında etkilerini sınırlamaktadır. Bu aşilar T hücrelerinden bağımsızdır ve matür B hücrelerinde antikor üretimini uyarmaktadırlar. T hücre aracılı yanıt olmaması immün bellek gelişimini engellemektedir. Polisakkarit aşilar matür B hücreleri olmadığı için bebeklerde etkili değildir. Nazofarengeal taşıyıcılığı önlemedikleri için uzun süreli herd immünite sağlayamamaktadırlar (10-14). Bu nedenle yerlerini konjuge menengokok aşilarına bırakmışlardır. DSÖ polisakkarit aşiların konjuge aşiların yokluğunda uygulanmasını önermektedir (15).

Konjuge aşilar ilk kez 2005 yılında kullanıma girmişlerdir. T hücre aracılı immün yanıtı uyardıkları için plazma hücreleri ve bellek B hücrelerinin üretimini artırmakta ve rapel

doza gerek kalmamaktadır. Polisakkarit aşilara göre daha güçlü immün yanıt ve uzun süreli immün bellek oluştururlar. Nazofarengeal taşıyıcılığı eradike ettikleri için herd immünite sağlayarak aşılınmayan kişileri de koruma potansiyeli taşırlar. Polisakkarit aşiların aksine bebeklerde de etkilidirler (11,12).

İlk meningokok konjuge aşı 1999'da sunulduğundan beri meningokoksik hastalıkların neden olduğu morbidite ve mortalitenin azalmasında belirgin ilerlemeler olmuştur (10, 12,16-22). İngiltere'de konjuge menengokok aşilarının kullanılmaya başlamasından 2 yıl sonra serogrup C taşıyıcılığı %67 oranında azalmıştır. Ek yarar olarak aşının kullanıma girmesinden 4 yıl sonra, herd immünitenin artışı nedeni ile aşılınmamış çocuklar arasındaki ataklar da %67 oranında azalmıştır (17). Menenjit kuşağında Burkino Faso, Mali ve Nijerya'da 2012'nin sonuna kadar 100 milyon üzerinde 1-29 yaş arası birey kitle aşılama kampanyaları ile PsA-TT ile aşılanmıştır ve daha sonra da aşılama sürmüştür. Veriler aşılamalarla Afrika'da serogrup A epidemilerinin elimine olma potansiyeli olduğunu göstermektedir. PsA-TT'nin ilk uygulandığı ülke olan Burkino Faso ülke çapında yürütülen kampanya ile 2010 yılı sonunda %94'lük bir aşılama oranına ulaşmış, menenjit insidansı %99.8 oranında azalmıştır. Aşılanmış bireylerde hiç serogrup A menenjiti görülmemiştir. Aşı kampanyasından 1 yıl sonra serogrup A taşıyıcısı da saptanmamıştır (18). ABD'de konjuge menengokok aşilarının kullanılmaya başlanması ile bakteriyel menenjitin yıllık insidansı 1998'den 2003'e kadar yüzde 1.9'dan yüzde 1.5'e düşmüştür (10). Konjuge aşilar menengokoksik hastalık yükünü azaltmada büyük başarı sağlamışlardır (19).

Bu başarılarından sonra pek çok ülkede çocukluk çağı rutin aşı programlarında menengokok aşilarına yer verilmeğe başlanmıştır. Ülkeler kendi ülkelerinde görülen menengokok serogruplarına göre aşılama yapmaktadırlar (13). Çi-

Çizelge 2. Çizelge 2. Kemoprofilaksiste kullanılan antibiyotikler ve dozları

| İlaçlar | Doz | Etkinlik | Önlemler |
|----------------|--|----------|---|
| Rifampin | Erişkin: 600 mg 12 saate bir 2 gün 1 aydan büyük çocuklar: 10 mg/kg, maksimum 600 mg. 12 saate bir 2 gün 1 aydan küçük çocuklar: 5 mg/kg, 12 saate bir 2 gün | %90-95 | Oral kontraseptiflerin, antikonvülzanların ve oral antikoagülanların etkinliğini etkileyebilir. Kontakt lenslerde boyanma yapabilir. Gebelerde önerilmez. |
| Siprofloksasin | Erişkinler: tek doz, 500 mg | %90-95 | 18 yaş altında ve gebelerde kullanılmamalıdır. |
| Seftriakson | 15 yaşından büyüklerde Tek doz 250 mg IM 15 yaşından küçük çocuklarda tek doz 125 mg IM | %90-95 | Enjeksiyon alanında ağrıyı azaltmak için %1 lidokainle sulandırılır. |
| Azitromisin | 10 mg/kg (maximum 500 mg) tek doz | %90 | Rutin olarak önerilmez. Diğer ilaçlar kullanılmıyorsa verilir. |

Kaynak: Bamberger DM. Diagnosis, Initial Management, and Prevention of Meningitis. Am Fam Physician. 2010;82(12):1491-1498'den uyarlanmıştır.

Çizelge 3. Menengokok konjuge aşı ürünleri.

| AŞI | Üretici firma | Suşlar |
|------------|--------------------------|----------------|
| Menectra | Sanofi Pasteur | A, C, Y, W-135 |
| Menveo | Novartis Vaccines | A, C, Y, W-135 |
| Nimenrix | GlaxoSmithKline | A, C, Y, W-135 |
| Mencevax | GlaxoSmithKline | A, C, Y, W-135 |
| Menomune | Sanofi-Pasteur | A, C, Y, W-135 |
| Meningitec | Wyeth Vaccines | C |
| Menjugate | Novartis Vaccines | C |
| NeisVac-C | Baxter Bioscience | C |
| MenAfriVac | Serum Institute of India | A |
| MenHibrix | GlaxoSmithKline | C, Y |
| Menitorix | GlaxoSmithKline | C |
| Bexsero | Novartis vaccines | B |
| Trumenba | Wyeth Pharmaceuticals | B |

Kaynak: CDC web sitesi

zelge 3 halen mevcut konjuge menengokok aşlarını, Çizelge 4 rutin konjuge menengokok aşısı uygulayan ülkeleri ve uygulama çizelgelerini göstermektedir.

DSÖ 2015 yılında güncellediği aşı çizelgesinde menengokok aşısını bazı yüksek risk gruplarına önermektedir (15). Konjuge menengokok A aşısının 9 ve 18. aylar arasında tek doz, konjuge menengokok B aşısının 2 ve 11. aylar arasında 2 doz ve bir yıl sonra rapel doz, 4 valanlı konjuge menengokok aşısının ise 9 ve 23. aylar arasında 2 doz ve 2 yaş üzerinde bir doz şeklinde yapılmasını önermektedir. Ayrıca mümkünse polisakkarit aşı yerine konjuge aşının yapılmasını önermektedir. DSÖ'nün menengokok aşılması için önerisi Çizelge 5'de gösterilmektedir.

Amerika Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi ve Aşı Uygulamaları Öneri Komitesi (ACIP) hem çocuklarda hem de erişkinlerde meningokok aşıları için son güncellemeyi 2016 yılı Ocak ayında yapmıştır (22). ACIP rutin aşı çizelgesinde konjuge meningokok aşısını 2 aydan itibaren risk gruplarına, 11-12 yaştan itibaren de tüm çocuklara önermektedir. ACIP'in

Çizelge 4. Global konjuge menengokok aşı programları

| Ülke | Yıl | Aşı | Uygulama | Etkinlik |
|-------------------------------|------|------------------------|--|--|
| İngiltere | 1999 | Men C Conjugate (MenC) | 3 ve 4. ayda rutine primer seri ve 12. ayda rapel doz. | Ergenlerde %93, 5 aydan sonra yakalama aşısı yapılanlarda %83 Bebeklerde %66 |
| Kanada | 2002 | Men C | 12. ayda tek doz | |
| | 2006 | Men ACYW-135 | 20 yaşına kadar tek doz | |
| Avustralya | 2003 | MenC | 12. ayda tek doz | |
| ABD | 2005 | Men ACWY | 12-18 yaşında tek doz ve 5 yılda bir rapel | Aşılamadan 2-5 yıl sonra %50-60 |
| | 2010 | Men ACWY CRM | Bazı yüksek risk gruplarına 2 yaşından itibaren | |
| | 2015 | MenB | Risk gruplarına ve 10 yaş ve üzeri kişilere 1 ay ara ile 2 ya da 3 doz. | |
| İspanya | 2000 | Men C | 2, 4 ve 6 aylarda rutin primer seri, 6 yaştan ergenliğe kadar yakalama aşısı | Bebeklerde aşılamadan bir yıl sonra %78 7 ay-5 yaş arası aşılananlarda %94 |
| İrlanda | | Men C | 4 ve 6 aylarda rutin primer seri ve 12. Ayda rapel | |
| İtalya | 2005 | MenC | 12. ayda tek doz | |
| Hollanda | | Men C | 14. ayda tek doz | |
| Belçika | | Men C | 12. ayda tek doz | |
| Almanya | | Men C | 11-23'üncü ayda tek doz | |
| Yunanistan | | Men C | 12. ayda tek doz | |
| Africa (Burkina, Mali, Niger) | | Men C | 1-29 yaş arasında tek dozla kitle aşılması | |

Kaynak 11 ve 14'den yararlanılarak hazırlanmıştır.

Çizelge 5. DSÖ'nün menengokok aşılama önerisi.

| Aşı tipi | Çocuklar | Ergenler | Erişkinler |
|-------------------|-------------------------------|----------|------------|
| Konjuge MenA | 9-18 ay (5 g) | | |
| Konjuge MenA | 2-11 ay 2 doz ≥12 ay 1 doz | 1 doz | 1 doz |
| Konjuge 4 valanlı | 9-23 ay 2 doz ≥2 yaş 1 doz | 1 doz | 1 doz |

menengokok için aşılama önerileri daha kapsamlı olarak bu derginin çocuk ve erişkin aşıları kısmında yer almaktadır.

Ülkemizde menengokok aşısı rutin aşı çizelgesinde yer almamaktadır. Risk grupları ve endemik bölgeye gidecek olan kişilere aşı yapılmaktadır. Türkiye’de hakim serogruplar A, B, W-135’dir. Aşılamada bu serogrupları içeren aşıların kullanılması en iyi sonuçları sağlayacaktır. Ülkemizde 3 aşı üreticisinin konjuge menengokok aşısı (Menactra, Menveo ve Nimenrix) onay almıştır. Menengokok B aşıları için henüz onay yoktur (7,13).

Ülkemizde var olan Konjuge Menengokok Aşıları MenACWY-DT (Menactra®; Sanofi-Pasteur®)

Dört serogrup (A, C, Y, W135) içeren aşı 2005 yılında FDA tarafından 11-55 yaş arasındaki kişilerde serogrup A, C, W-135 ve Y’nin neden olduğu meningokok hastalıklarının önlenmesi için onay almıştır. Aynı yıl meningokok infeksiyonu için 11-12 yaş grubundaki tüm ergenlere ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir (24). Daha sonra yaş endikasyonu yaş endikasyonu genişletilen aşının 9-23 ay arası bebeklerde en az 3 ay ara ile 2 doz, 2 yaşın üzerindeki kişilerde tek doz yapılması önerilmektedir (20). Aşı bu dönemde yapılan diğer aşılarla birlikte yapılabilir. Yapılan çalışmalarda 2-10 yaş arası çocuklarda, ergenlerde ve erişkinlerde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (24,25). ABD’de menactra kullanımından sonra invazif menengokok hastalıkları sıklığında belirgin azalma olmuştur. Ancak, 18 yaş civarındaki menengokoksik hastalık pikinin devam etmesi üzerine ACIP 11-18 yaş arasındaki ergenlere rapel doz yapılmasını önermiştir (25).

Aşı Yan Etki Bildirim Merkezi, 2005 yılında nadir olgularda MenACWY-DT’ye bağlı Guillain Barre sendromu görüldüğünü bildirmiştir. Olgular aşılamadan sonra 9-15 günlerde ortaya çıkmıştır. CDC yapılan değerlendirme sonrası meningokokal hastalık riskinin aşı ile ilişkili olabilecek Guillain Barre sendromuna göre çok daha fazla olması nedeni ile ergenlerde rutin uygulamaya devam edilmesi gerektiği yönünde fikir bildirmiştir (26).

ABD’de konjuge meningokok C aşısı ve Menactra® kullanımını takip eden dönemde invaziv meningokok enfeksiyonları sıklığında belirgin azalma olmuştur. Ancak, aşı uygulamalarına rağmen 18 yaş civarında görülen hastalık pi-

kinin devam etmesi nedeni ile CDC-ACIP ergenlik döneminde aşının tekrarlanması önerilmiştir (27).

MenACWY-CRM (Menveo)

MenACWY-CRM, 2010 yılında ABD ve Avrupa’da 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onay almıştır (27,28). FDA 2011 yılında yaş aralığını 2-55 olarak güncellemiştir (29). Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 2012 yılında Menveo’yu 2 yaş üzeri tüm kişilerde kullanılmak üzere onaylamıştır (28). Snape ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MenACWY-CRM ile 2.3.4. ay ve 2.4.6. aylarda yapılan çalışmalarda etkin serokonversiyon yanıtı alındığı gösterilmiştir (%93-97 ve %81-99) (30). Black ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2-10 yaş arası çocuklarda tek doz MenACWY-CRM uygulaması sonrası olguların %82-95’inde aşılamadan 1 ay sonra yeterli antikor düzeyine ulaşılmıştır (31). Jackson ve arkadaşlarının sağlıklı ergenlerde yaptığı çalışmada 11-18 yaş arası ergenlerde tek doz adjuvansız MenACWY-CRM uygulamasının 4 serogrup için %75-96 oranında koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (32).

Tüm bu çalışmalardan elde edilen kanıtlar sonrası ACIP Menveoyu 2, 4 ve 6 aylarda birer doz ve 12. Ayda bir doz olarak risk grubundaki tüm çocuklara önermektedir. Menveo’da çocukluk çağında yapılan diğer aşılarla birlikte uygulanabilmektedir (21,22)

MenACWY-TT (Nimenrix)

MenACWY-TT, 4 meningokok serogrup (A, C, Y, W135), içermektedir. EMA tarafından 2012 yılında 1 yaş ve üzeri çocuk ve erişkinlerde tek dozda kullanılmak üzere onaylanmıştır (28). Aşı ile ilgili yapılan çalışmalarda ergenlerde immünojenik ve güvenilir bulunmuştur. Ostergaard ve ark. (33) iki ayrı çalışmada MenACWY-TT’nin etkinlik ve güvenilirliğini erişkinlerde ve ergenlerde araştırmış ve aşının iyi tolere edildiği ve immünojenik olduğunu göstermiştir.

Knuf ve arkadaşlarının tek doz MenACWY-TT’nin 12-14. ayda tek doz ve 3-5 yaş arası çocuklarda tek doz uygulamasının etkinliği değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmada aşının immünojenik olduğu, tüm serogruplarda %90’dan fazla serokonversiyon sağladığı gösterilmiştir (34). MenACWY-TT ile ergenlerde yapılan çalışmalarda, 12-14 yaş grubundaki olguların %97.6-100’ünde serokonversiyon sağlandığı gösterilmiştir (13). Klein ve arkadaşları ile Ishola ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda MenACWY-TT’nin hem bebeklik döneminde hem de ergenlik döneminde güvenli ve etkili olduğunu, iyi tolere edildiğini, daha uzun süreli immün yanıt sağladığını ve ekstra rapel doz gerekmediğini bulmuşlardır (35,36).

Meningokok Serogrup B Aşıları

Serogrup B ilişkili meningokoksik hastalık tüm dünyada ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. İki serogrup B aşısı ABD’de lisans almıştır. İlk aşı MenBFHbp (Trumenba, Wyeth Pharmaceuticals) 2014 yılında lisans almıştır. Aşı 0, 2 ve 6. Aylarda 3 doz olarak yapılmaktadır. İkinci aşı MenB-4C (Bexsero, Novartis Vaccines) 2015 yılında lisans almıştır. Aşı 2 aylıktan itibaren en az bir ay arayla 2 doz olarak yapılmaktadır (37). Her iki aşıda genetik mühendislik teknolojisi ile üretilmiştir. Her iki aşının etkinliği ve güvenliği konusunda yapılan çalışmalarda aşıların antikor üretiminde etkili olduğu gösterilmiştir; ancak 6-24 ay sonra immünite düzeyleri azalmaktadır. Asemptomatik meningokok B taşıyıcılarında etkinlikleri gösterilememiştir (38,39).

Her iki aşı da 10-25 yaş arası kişilere uygulanmak için lisans almıştır. Bununla birlikte, kuramsal olarak, 25 yaş üstü kişilerde uygulanmasına engel bir durum yoktur. ACİP 2015’de meningokok B aşısının salgınları önlemek için 10 yaş üzeri yüksek riskli bazı gruplarda yapılmasını önermiştir (38-39). Yüksek riskli kişiler anatomik ya da fonksiyonel asplenisi olanlar, kronik kompleman yetersizliği olanlar, Neisseria meningitidis izolatlarına rutin olarak maruz kalan mikrobiyologlar, serogrup B meningokok salgını nedeni ile yüksek riskte olduğu tanımlanmış kişilerdir. ACIP iki meningokok B aşısı arasında tercih belirtmemiştir ancak aşılamaya hangi aşı ile başlanmışsa aynı aşı ile devam edilmesini önermiştir. Meningokok serogrup B aşıları bu yaş grubunda endike olan diğer aşılarla eş zamanlı olarak uygulanabilmektedir (39).

Bexero Avrupa’da kullanılmak üzere EMA tarafından da onaylanmıştır (40). Günümüzde ABD, Kanada, Avustralya ve Avrupa Birliği ülkelerinde uygulanmaktadır. İngiltere’de 2014 yılından itibaren, 2, 4 ve 12 aylarda toplam 3 doz olarak uygulanacak şekilde rutin aşı takviminde yer almıştır. İtalya’da bazı bölgelerde, Almanya’da ve Polonya’da bebek, çocuk ve ergenlerde uygulanması önerilmektedir. Avustralya’da 2 yaş altı bebeklerde ve 15-19 yaş arası ergenlerde rutin aşı takviminde önerilmektedir (40,41). Serogrup B Meningokok aşısı 10 yaş altı çocuklarda (2 ay-9 yaş), seyahat edenlerde önerilmemektedir. Bağışıklık kazandıran T hücre yanıtını uyarma yetkinliği nedeni ile etkinliği zamanla azalır. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda 5 yıl da bir tekrarlanması önerilir (42).

Sonuç olarak meningokoksik hastalıklar çocuk ve erişkinlerde yaşamı tehdit eden ve sakatlıklara yol açan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü’nün “Sağlıklı kişiler 2020” hedefi meningokok hastalığının insidansını yüzbinde 0.3’e düşürmektir. Ülkemizde serogrup A, W-135 ve B meningokoklar meningokoksik hastalıklara neden olmaktadır. Bu ne-

denle 4 valanlı meningokok aşısının ve meningokok B aşısının rutin uygulamaya girmesi ile bu hedefe ulaşabiliriz.

Kaynaklar

1. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet* 2007; 369: 2196–210
2. Harrisona LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009; 27S:B51–B63.
3. Tzeng Y-L, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of Neisseria Meningitidis. *Microbes and Infection*, 2000;2: 687–700
4. Ceyhan M, Anis S, Htun-Myint L, Pawinski R, Montse Soriano-Gabarro M, Yıse A. Meningococcal disease in the Middle East and North Africa: an important public health consideration that requires further attention. *International Journal of Infectious Diseases* 16 (2012) e574–e582
5. Memish ZA; Goubeaud A, Bröker M, Malerczyk C, Shibl AM. Invasive meningococcal disease and travel. *Journal of Infection and Public Health* (2010) 3, 143–151
6. Wang X, Shutt KA, Vuong JT, Cohn A et al. Changes in the Population Structure of Invasive Neisseria meningitidis in the United States After Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Licensure. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015;211:1887-1895
7. Ceyhan M. Epidemiyoloji, Meningokok İnfeksiyonları, Tanı, Tedavi ve Korunma kitabı içinde. Ed. Ceyhan M. Akademi Yayınevi, İstanbul, 2013
8. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL: Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10: 853–61
9. Ceyhan M, Yıldırım I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1089-1096.
10. Bamberger DM. Diagnosis, Initial Management, and Prevention of Meningitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(12):1491-1498
11. Terranella A, Cohn A, Clark T. Meningococcal conjugate vaccines: optimizing global impact. *Infection and Drug Resistance* 2011;4 161–169
12. Gardner P. Prevention of meningococcal disease. *New Engl J Med* 2006; 355: 1466-1473
13. Dinleyici EÇ. Konjuge Meningokok ve Pnömonokok Aşıları. *Klinik Gelişim*, 2012; 25: 21-29
14. Özdemir H, Çifçi E. Meningokok aşıları. *J Pediatr Inf*. 2014;8:178-86.
15. WHO recommendations for routine immunization – summary tables. Erişim: www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/ Erişim tarihi: 09.01. 2016
16. Maiden MCJ, Ibarz-Pavon AB, Urvin R, Gray SJ et al. Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197:737– 43
17. Ramasamy NH, Clutterbuck EA, Haworth K, Bowman J et al. Randomized Clinical Trial To Evaluate the Immunogenicity of Quadrivalent Meningococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccines in Adults in the United Kingdom. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2014;21(8):1164–1168
18. Sow SO, Okoko BJ, Diallo A, et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal A conjugate vaccine in Africans. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2293-2304.
19. Cohn AC, Harrison LH. Meningococcal Vaccines: Current Issues and Future Strategies. *Drugs*, 2013;73:1147–1155.
20. Stafanelli P, fazio C, Neri A, Boros S et al. Changing epidemiology of Infant Meningococcal Disease after the introduction of meningococcal serogroup C vaccine in Italy, 2006–2014. *Vaccine*, 2015;33:3678–3681
21. Gasparini R, Tregnaghi M, Keshavan P, Ypma E, Han L, Smolenoy I. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine and Commonly Administered Vaccines After Co-administration. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:81–93

22. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years. United States, 2016. Erişim: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>. Erişim tarihi: 09.02. 2016
23. Pace D, Pollard AJ, Messonnier NE. Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 2: B30-41.
24. Block SL, Szenborn L, Daly W, Jackowska T et al. A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: Results of a phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccine* 2015;33:2500–2510
25. Block SL, Christensen S, Verma B, Xie F et al. Antibody persistence 5 years after vaccination at 2 to 10 years of age with Quadrivalent MenACWY-CRM conjugate vaccine, and responses to a booster vaccination. *Vaccine*, 2015;33:2175–2182
26. 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: 1120-1124.
27. 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.
28. Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: a new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infection and Drug Resistance* 2014;7 85–99
29. 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.
30. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 173–184.
31. Black S, Klein NP, Shah J, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine*. 2010; 28: 657-63.
32. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:86–91.
33. Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D. 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: 161-168.
34. 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; 28:744-753.
35. Klein NP, Baine Y, Kolhe D, Baccharini CI, Miller J, Van der Wielen M. Five-Year Antibody Persistence and Booster Response Following One or Two Doses of Meningococcal A, C, W, and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Healthy Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(8):865-874
36. Ishola D, Andrews N, Waight PBS, Yung, C-F et al. Randomized Trial to Compare the Immunogenicity and Safety of a CRM or TT Conjugated Quadrivalent Meningococcal Vaccine in Teenagers who Received a CRM or TT Conjugated Serogroup C Vaccine at Preschool Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):865-74.
37. Campos-Outcalt D. ACIP weighs in on meningococcal B vaccines. *Journal Of Family Practice* 2015;64(12):78-790
38. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. 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(22):608-612.
39. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez IR, Patel M, Martin SW. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015 *MMWR*, 2015;64(41): 1171-1182.
40. Durmaz R. Türkiye’de Yeni Aşılarda Sürveyans. *ANKEM Derg* 2013;27(Ek 2):43-50
41. Watson PS, Turner DPJ. Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero®: Prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine*, 2016: 10;34(7):875-80
42. Ernesto Oviedo-Ortaa, Sohail Ahmeda, Rino Rappuolia, Steven Black. Prevention and control of meningococcal outbreaks: The emerging role of serogroup B meningococcal vaccines. *Vaccine* 2015;33:3628–3635