

Epidemiology and Prevention of Bacterial Meningitis and Meningococcal Serogroup B Infection

Bakteriyel Menenjitte Epidemiyoloji, Korunma ve Meningokok Serogrup B Enfeksiyonu

Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Abstract

Acute bacterial meningitis (ABM) continues to be associated with high mortality and morbidity, despite advances in antimicrobial therapy. The causative organism varies with age, immune function, immunization status, and geographic region, and empiric therapy for meningitis is based on these factors. *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Streptococcus pneumoniae*, and *Neisseria meningitidis* cause the majority of cases of ABM. Disease epidemiology is changing rapidly due to immunization practices and changing bacterial resistance patterns. Hib was the leading cause of meningitis in children prior to the introduction of an effective vaccination. In those countries where Hib vaccine is a part of the routine infant immunization schedule, Hib has now been virtually eradicated as a cause of childhood meningitis. Vaccines have also been introduced for pneumococcal and meningococcal diseases, which have significantly changed the disease profile. Where routine pneumococcal immunization has been introduced, there has been a reported increase in invasive pneumococcal disease due to non-vaccine serotypes. In those parts of the world that have introduced conjugate meningococcal vaccines, there has been a significant change in the epidemiology of meningococcal meningitis. Antibiotic resistance is an increasing problem, and early diagnosis and prevention of ABM are important. In infants, 60% of cases are caused by serogroup B in the United States and Europe. Asymptomatic colonization of the upper respiratory tract provides the source from which the organism is spread. It has been demonstrated that conjugate meningococcal B vaccine is immunogenic in infants. (*J Pediatr Inf 2014; 8: 33-9*)

Key words: Bacterial meningitis, meningococcal B infection, vaccine, prevention, childhood

Özet

Akut bakteriyel menenjit (ABM) antimikrobiyal tedavi-deki gelişmelere rağmen halen yüksek oranda mortallite ve morbidite riski olan enfeksiyondur. Etken mikroorganizma yaş, immün fonksiyon ve coğrafik bölgeye göre değişir. ABM etkenlerinin çoğunluğunu *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Streptococcus pneumoniae*, ve *Neisseria meningitidis* oluşturur. Menenjitin epidemiyolojisi aşılamaya bağlı olarak hızlı bir değişiklik göstermiştir. Hib aşılama öncesi çocukluk döneminde en sık menenjit etkeni iken, bebeklik döneminde rutin Hib aşılama yapıldığı ülkelerde eradike edilmiştir. Pnömonokok ve meningokok aşılama uygulamasından sonra menenjit profilinde önemli değişiklikler olmuştur. Rutin pnömonokok aşılama yapıldığı ülkelerde görülen invazif pnömonokokal hastalıkların aşı dışı serotiplere bağlı geliştiği bildirilmektedir. Dünyanın bazı bölgelerinde uygulanmaya başlanan konjuge meningokok aşılı, meningokokal menenjit epidemiyolojisinde değişikliğe neden olmuştur. Antibiyotik direncinin hızla artış gösterdiği günümüzde ABM'lerde erken tanı ve korunma önemlidir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde bebeklik döneminde görülen meningokok menenjit olgularının %60'ında etken meningokok B olarak bildirilmektedir. Meningokok enfeksiyonlarında organizmanın bulaşında üst solunum yolunda taşıyıcılık rol oynar. Konjuge meningokok B aşılama bebeklik döneminde immünojenik olduğu gösterilmiştir. (*J Pediatr Inf 2014; 8: 33-9*)

Anahtar kelimeler: Bakteriyel menenjit, meningokok B enfeksiyonu, aşılama, korunma, çocukluk dönemi

Received/Geliş Tarihi:
24.02.2014

Accepted/Kabul Tarihi:
07.03.2014

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Solmaz Çelebi
Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Phone: +90 224 295 04 25
E-mail:
solmaz@uludag.edu.tr

©Copyright 2014 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2014
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org
web sayfasından ulaşılabilir.

DOI:10.5152/ced.2014.1722



Giriş

Akut bakteriyel menenjit (ABM), aşılama ve antibiyotik tedavisindeki gelişmelere rağmen halen yüksek mortalite ve morbidite riski nedeniyle insan sağlığını tehdit etmektedir. Çocukluk döneminde immün sistem tam gelişmediği için ABM'e yol açan polisakkarit kapsüllü bakterilere karşı duyarlılık yüksektir (1). Dünyada ABM'li olguların %75'den fazlasının 5 yaşından küçük çocuklarda görüldüğü tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü yılda menenjit nedeniyle 170.000 ölüm görüldüğünü ve tedavi almayanlarda olgu-fatalite oranının %50 kadar yüksek olabileceğini bildirmektedir (2, 3). Tahmin edilen ortalama sekel %19,9 (%12,3-35,3) olarak rapor edilmiştir (4). Menenjitli olgularda sekel hastanın yaşı, etken mikroorganizma ve yaşadığı ülkeye göre değişmektedir.

Haemophilus influenzae type b (*Hib*), konjuge aşilar rutin uygulamaya başlamadan önce çocukluk döneminde en sık bakteriyel menenjit etkeni idi. Invazif Hib enfeksiyonu sıklıkla 6-18 ay çocuklarda görülür. Aşılanmamış 4 yaşından küçük çocuklarda invazif Hib enfeksiyonu riski yüksektir. Orak hücreli anemi, aspleni, immün yetmezlik ve insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu ve maligniteli hastalar Hib enfeksiyonu için predispozan faktörlerdir. ABD'de Hib konjuge aşılamasından sonra 5 yaşından küçük çocuklarda invazif Hib enfeksiyonu %99 oranda azalmıştır (5). Hib konjuge aşı kapsüller polisakkarid (poliribosilribitol fosfat) ile taşıyıcı protein eklenerek geliştirilmiştir. Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca ve inaktif polio ile Hib (DTaP-IPV/Hib) kombinasyonu ya da hepatit B ile Hib kombine formları lisans almıştır. DTaP-IPV/Hib 2, 4, 6. ve 15-18. aylarda uygulanmaktadır. Ülkemizde beşli kombine aşı 2006 yılından beri ulusal aşı şemasında uygulanmaktadır. Hib aşısı yapılmamış 4 yaşından küçük ev içi temaslı enfeksiyon için risk taşır. Rifampisin profilaksisi 20 mg/kg/gün, 4 gün süre ile önerilir, yaklaşık %95 oranında nazofarengeal taşıyıcılığı önler (5).

Streptococcus pneumoniae çocukluk döneminde invazif bakteriyel enfeksiyonların en önemli nedenlerindedir. Orak hücreli anemi, aspleni, immün yetmezlik, HIV enfeksiyonu, kohlear implantasyon ve beyin omurilik sıvısı kaçağı olanlarda pnömokok enfeksiyonu sıklığı artmıştır. Yedi valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV 7) 2000 yılında uygulanmaya başlanması ile aşı serotiplerine bağlı invazif pnömokok enfeksiyon sıklığında %99 azalma olduğu bildirilmiştir. Onüç valanlı (PCV13) aşı PCV7'den sonra 6 hafta-71 ay çocuklara uygulanmak üzere lisans almıştır (6). PCV13, PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F) serotiplerine ilave olarak 6 serotip (1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A) içerir, toksik olmayan difteri toksin taşıyıcı protein (CRM₁₉₇) ile konjuge edilmiştir. Yirmioç değerli pnömokok polisakkarid aşı (PPSV-23) 2 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde uygulanmak amacıyla lisans almıştır.

PCV13 aşısı 2, 4, 6. ve 12-15. aylarda rutin aşı takviminde uygulanması önerilir. Ülkemizde rutin aşı takviminde PCV13 uygulanmaktadır. Pnömokok enfeksiyonlarında temas sonrası profilaksi önerilmez. Splenektomili olgularda aşılamadan bağımsız olarak ağızdan penisilin V profilaksisi önerilir (6). Meningokok enfeksiyonları aşı ile korunabilen ağır seyirli hastalıkların başında gelmektedir. Hib ve PCV13 aşılamalarının rutin olarak uygulamasından sonra çocuklarda en önemli menenjit etkenidir. Dünyada her yıl 500.000 invazif meningokok hastalığı görülmekte olup 50.000 ölüm vakası bildirilmektedir (7). Meningokoklar (*Neisseria meningitidis*) epidemiyeye yol açma özelliği taşır. Meningokokların 13 serogrubu tanımlanmıştır, sıklıkla beşi (A, B, C, W135 ve Y) hastalık yapmaktadır. Meningokok enfeksiyonları tüm ülkelerde görülebilir. Gelişmiş ülkelerde sıklıkla sporadik olgular görülürken, Afrika menenjit kuşağında (doğuda Etopyadan batıda Senegale kadar) Grup A ve W135'e bağlı epidemiler bildirilmektedir (8-10). Kuzey Amerika ve İngiltere'de okullarda ve üniversite yurtlarında meningokok C'ye bağlı epidemiler görülmüştür (10). Suudi Arabistan'da 2000 ve 2001 yıllarında hac sırasında W135 epidemileri gözlenmiştir (10). Serogrup A, Afrika'da en sık görülen meningokok menenjit etkeni iken, Serogrup B ve C ise Avrupa ve Amerika kıtalarında en sık rastlanan tiplerdir (11, 12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Hib ve pnömokok aşılamalarının rutin aşı takvimine alınmasından sonra çocuklarda *N.meningitidis*'in en sık menenjit etkeni olduğu bildirilmektedir (13). Meningokok enfeksiyonunda son epidemiy 2010-2012 yıllarında ABD'de bildirilmiştir. Toplam 18 homoseksüel erkek olguda meningokok enfeksiyonu gelişmiştir (14). Şili'de 2011 yılında 52 olgu, 2012'de 88 olgu bildirilmiştir. En sık görülen %42,5 oranında serogrup W135 olmuştur. Bu nedenle Şili Sağlık Bakanlığı ACYW konjuge aşıyla aşılama kararı almış ve 9 ay-4 yaş çocuklara 2013 tarihinden itibaren uygulamaya başlamıştır. Ülkemizde çok merkezli menenjit surveyans çalışması 2005 yılında Ceyhan ve ark. (8) tarafından başlatılmış ve halen sürdürülmektedir. Çalışmanın ilk iki yılında çocukluk döneminde bakteriyel menenjitlerin %56,5'inde *N.meningitidis*, %22,5'inde *S.pneumoniae* ve %20,5'inde Hib olduğu saptanmıştır (8). Meningokok serogrublarında W135 %42,7, serogrup B ise %31,1 olarak bulunmuştur. Olguların çoğunluğu bir yaşın altında olup Avrupa ülkelerinde gözlenen, adolesan dönemindeki ikinci pik ülkemizde gözlenmemiştir. Ülkemizdeki W135 serogrubunun hac ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Surveyansın 2007-2008 döneminde W135 serogrubu azalırken, en sık serogrup B (%35,1) etken olarak karşımıza çıkmıştır. Surveyansın 2009-2010 yıllarında W135 yeniden artış gösterirken (%56,1), toplam meningokok oranı %57,5 ile *S.pneumoniae*'nin (%31,8) iki katına yaklaşmış, Hib oranı ise %6,1'e düşmüştür. Ülkemizde 2006 yılında Hib, 2009

yılında pnömokok aşılarının ulusal aşı takvimine dahil edilmesi ve bu aşuların %90'ın üzerinde uygulanması etkili olmuştur.

Meningokoklar insanların nazofarenksinde kolonize olur, erişkinlerin yaklaşık %10'u kolonizedir. Çocuklarda kolonizasyon daha düşüktür. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, bebeklerde meningokok taşıyıcılığı %4,5 iken 19 yaşında %23,7 olarak bulunmuştur (15). Bulaş insandan insana damlacık yoluyla olur. Enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde 2 yaşından küçük çocuklarda, gelişmiş ülkelerde ise 10 yaşın üzerinde görülür (8). Greenfield ve ark. (16) yaptığı çalışmada, taşıyıcılarda saptanan suşların %88'i gruplandırılabilmiş ve bunların çoğunluğunu serogrup B oluşturduğu bildirilmiştir. Ülkemizde taşıyıcılık ile ilgili Ankara'da 1996 yılında yapılan çalışmada en sık serogrup B (%47,5) bulunurken, W135 %10, Y %7,5, C ise %3,3 bulunmuştur (17). Manisa'da 2001-2002'de %35,2 serogrup B, %28,1 A, %11,2 ise W135 saptanmıştır (18). Meningokok hastalığına eğilim yaratan en önemli faktör nazofarengeal taşıyıcılıktır. Diğer faktörler ise kalabalık yaşam, sigaraya maruz kalma, viral solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi ve fagositoz bozukluğudur.

İnvazif meningokok hastalığı her yaşta görülebilse de, özellikle 2 yaşından küçük çocuklar ve 15-19 yaşındaki adolesanlar, öğrenci yurtlarında kalan üniversiteye yeni başlamış veya askere yeni alınmış adolesan ve genç erişkinler enfeksiyon açısından artmış riske sahiptir (19-25). Kompleman eksikliği, anatamomik veya fonksiyonel aspleni, konjenital ve akkiz immünglobülin eksikliği olanlar invazif meningokok hastalığı açısından artmış risk taşırlar (19).

Meningokok Serogrup B

Grup B meningokoklar gelişmiş ülkelerdeki endemik hastalıkların çoğunda etkindir. Bazı Avrupa ülkelerinde görülen meningokok enfeksiyonlarının %80'inden sorumlu olan bu bakteri ABD'de %30-40 oranında etkindir (10). Gelişmiş ülkelerde salgınlara neden olmakta ve atak oranı 5-50/100.000 olarak bildirilmektedir (26). Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezine 2010 yılında iki serogrup B salgını rapor edilmiştir (27). Birleşik Krallık'ta konjuge meningokok C aşılamaından sonra meningokok epidemiyolojisinde değişiklik gözlenmiştir. Son çalışmalarda serogrup W-135 ve B en sık görülen serogruplardır (28). Ülkemizde Ceyhan ve ark.'nın (8) yaptığı çok merkezli menenjit surveyans çalışmasında meningokok B en sık saptanan serogruttur. ABD'de 2008-2010 tarihlerinde üniversitede 13 meningokok hastalığı görülürken bunların 10'u serogrup B olarak tesbit edilmiştir (29). New Jersey'de 2013 yılında, 8 serogrup B meningokok enfeksiyonu saptanmıştır (30). Yapılan çalışmada, Belçikada, 420 meningokok izolatu incelenmiş ve epidemik serogrup B meningokok

suşunun Hollanda'dan Belçika'ya yayıldığı gösterilmiştir (31). Meningokok serogrup B enfeksiyonuna karşı aşı geliştirilmesi diğer polisakkarid-protein konjuge aşılardan farklılık gösterir. Yapılan çalışmada dört komponentli meningokok aşısının bebeklerde, çocuklarda ve adolesan dönemde güçlü immünojenite gösterdiği saptanmıştır (32).

Meningokok Aşuları

Salgın durumunda kemoprofilaksi ile beraber suşa özgü meningokok aşısı yapılması önerilir. Sağlıklı çocuklara (9 ay-10 yaş) rutin olarak meningokok aşuları önerilmez, artmış meningokok enfeksiyon riski olan olgulara yapılmalıdır (19). Ayrıca meningokok aşısı, hastalığın hiperendemik olduğu bölgelere seyahat edenlere önerilir (19).

Meningokok Polisakkarid Aşular

Meningokok A, C, Y ve W135 serogruplarının oluşturacağı hastalıklara karşı korunma sağlayan ilk tetravalan polisakkarid meningokok aşuları (MPSV4) 1980'li yılların başında geliştirilmiştir (22). ABD'de MPSV4 aşı 2 yaş üzerinde subkutan kullanılmak üzere 1981'de lisans almıştır. Monovalan, bivalan ve trivalan olarak polisakkarid aşılar kullanılmıştır (20, 24, 33, 34). Polisakkaridler T hücreden bağımsız antijenlerdir ve bu nedenle bellek B hücreleri gelişemez. İki yaşından küçük çocuklarda polisakkarid aşuların oluşturduğu immün yanıt zayıftır ve hastalığa karşı yeterli koruma sağlamaz, bu nedenle polisakkarid aşılar 2 yaşından küçüklere uygulanmaz (20-23, 33, 35). Polisakkarid aşılar *N. meningitidis*'in nazofarengeal taşıyıcılığını azaltmaz ve herd immünite oluşturamaz (20, 21, 35).

Konjuge Meningokok Aşuları

İlk konjuge meningokok aşısı serogrup C konjuge aşısıdır (35). İlk olarak 1999 yılında Birleşik Krallık'ta kullanıma girmiştir (33). Tetravalan (A, C, W135, Y) aşısı ve bivalan konjuge C ve Y aşuları geliştirilmiştir (33). Hib ile konjuge meningokok serogrup C ve Y aşısı 6 hafta-18 ay arası yüksek riskli çocuklarda kullanım için ABD'de lisans almıştır (20, 36). Meningokok A, C, W135 ve Y polisakkaritlerinin taşıyıcı olarak *Corynebacterium diphtheria*'dan elde edilen, çapraz reaksiyon veren materyal 197 (CRM 197) olarak bilinen toksik olmayan saflaştırılmış protein kullanılmaktadır (37). Menveo tek doz olarak ergenlerde ve 11-55 yaş arası yetişkinlerde kullanımı ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Şubat 2010'da onaylanmıştır (38-40). Ağustos 2013 tarihinde sütçocukluğu döneminde immünojen ve güvenilir olduğunun gösterilmesinin nedeniyle kullanım için endikasyon almıştır. Menveo şu anda ABD'de 2 ay-55 yaş arası kişilerde intramüsküler olarak uygulanarak invazif meningokok hastalığının önlenmesini

de endikedir (39-41). Nimenrix 12. aydan itibaren tek doz olarak kullanım için lisans alan meningokok aşısıdır. Nimenrix, meningokok serogrup A,C, W135 ve Y içeren kuadrivalan meningokokkal konjuge aşıdır ve taşıyıcı proteini tetanoz toksoididir (TT). Yapılan randomize çok merkezli çalışmada tek doz nimenrix uygulamasının, sağlıklı 12-23 aylık bebekler, 2-17 yaş arasındaki çocuklar ve adolesanlar ve 18-55 yaş arasındaki yetişkinlerde dört serogruba karşı güçlü immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (42). ABD'de tetralan konjuge meningokok aşısı (MCV4) için öneriler şu şekildedir: MCV4 11-18 yaşındaki adolesanlara rutin olarak ve meningokok hastalığı için artmış risk taşıyan 2-55 yaşındaki kişilere (Menactra için 9 ay-55 yaşındaki kişilere) önerilmektedir (8, 43). ABD'de İmmünizasyon Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) 2005 yılından beri adolesanlara MCV4 yapılmasını önermektedir (36, 44). On altı yaşından önce MCV4 yapılmış olan adolesanlara 1 rapel doz önerilmektedir (19). ABD'de MCV4'ün rutin olarak 11-12 yaşında bir doz uygulanması ve rapel dozun 16 yaşında yapılması önerilmektedir (19, 45). Aşı olarak Menactra veya Menveo yapılabilir. ACIP 11-12 yaşında aşılanmamış olanlara MCV4'ün 13-18 yaşında uygulanmasını önermektedir (19). İlk MCV4 dozu 13-15 yaşında uygulanan adolesanlara, 16-18 yaşında bir rapel doz önerilmektedir (19, 45). İlk konjuge meningokok aşısını 16 yaş ve üzerinde olan adolesanlara risk faktörleri olmadığı sürece rapel doz yapılması gerekli değildir. MCV4 19-21 yaşındakilere rutin olarak önerilmemektedir. Ancak 16. yaş gününden sonra bir doz uygulanmamış olanlara yakalama aşısı olarak verilebilir (19). Daha önce (11-18 yaşlarında) aşılanmamış öğrenci yurdunda kalacak üniversite 1. sınıf öğrencilerine bir doz MCV4 yapılması önerilmektedir (19). İnvazif meningokok hastalığı için artmış risk taşıyan kişilerin 9. aydan itibaren MCV4 ile aşılanması önerilmektedir (19). Yüksek riskli kişiler şunlardır:

- Persistan kompleman komponenti eksikliği (C5-C9, properdin, faktör H veya faktör D) olan 9 ay ve üzerindeki çocuklar ve erişkinler (19, 20). Persistan kompleman komponenti eksikliği olan çocuklar 9-23 aylıkken aşılanırlar ise en az 8 hafta ara ile 2 dozluk primer serinin uygulanması gerekmektedir (19).
- Anatomik veya fonksiyonel aspleni olan 24 aylık veya daha büyük çocuklar ve erişkinlere önerilir. Fonksiyonel veya anatomik aspleni çocuklarda invazif pnömokok hastalığı riski yüksek olduğundan konjuge pnömokok aşısı serisine karşı immün yanıt bozması için bu çocuklara 2 yaşından önce MCV4-D yapılmamalıdır (19). Konjuge meningokok aşısı olarak MCV4-D kullanılacaksa MCV4-D tüm konjuge pnömokok aşısı dozlarının tamamlanmasından en az 4 hafta sonra uygulanması önerilir (19).
- Hastalığın hiperendemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat edenler (19, 20). Meningokok hastalığının

hiperendemik veya epidemik olduğu ülkelere seyahat veya yerleşmek için gidecek 9-23 aylık çocuklara ideal olarak 3 ay (en az 8 hafta) ara ile 2 dozluk primer seri uygulanmalıdır (19). Meningokok hastalığının hiperendemik veya epidemik seyahat veya yerleşmek için gidecek 2-10 yaşındaki çocuklara bir doz aşı yapılmalıdır (19). Primer doz 9 ay-6 yaş arasındayken uygulanan çocuklarda yüksek risk devam ediyorsa 3 yıl sonra bir rapel doz uygulanması gerekir (19). Yüksek risk devam ediyorsa bundan sonra her 5 yılda bir rapel doz tekrarlanmalıdır (19). Meningokok enfeksiyonu açısından en riskli seyahatler, Suudi Arabistan'a hac veya ümre için gitmek ve Sahraaltı Afrika'ya (menenjit kuşağına) seyahat etmektir (20). İnvaziv meningokok hastalığı açısından riskli yolculuklara çıkacakların tercih etmesi gereken aşı tetralan konjuge meningokok aşısıdır (20).

- Askerler, askeri personele aşı önerilir.
- HIV ile enfekte kişiler, daha fazla meningokok hastalığı riski taşıdığından MCV4 ile aşılanabilirler (19). İki yaş ve üzerindeki HIV ile enfekte kişilere en az 8 hafta ara ile 2 dozluk primer seri uygulanmalıdır (19).
- Aşı ile önlenemez serogrupların (A, C, Y veya W-135) yol açtığı meningokok salgınlarnın kontrolü için 9 ay-55 yaş grubundaki kişilere MCV4 yapılması önerilmektedir (19). Salgın durumunda 55 yaşının üzerindeki kişilerde MPSV4 kullanılmalıdır (19).
- Önceden MPSV4 ile aşılanmış çocukta MPSV4 uygulanmasının üzerinden en az 3 yıl geçmişse MCV4 ile immünizasyon önerilir (19).

Serogrup B Meningokok Aşları

Serogrup B'nin polisakkarid kapsülünün bazı insan glikoproteinlerinde de bulunan polisialik asitten oluşması ve bu polisialik asitin özellikle fetal beyin dokusunda bulunan karbohidratların benzeri olması nedeniyle insanda serogrup B'nin polisakkaridine karşı immün tolerans mevcuttur ve bunun sonucu olarak serogrup B'nin kapsülü zayıf immünojendir (20, 21). Aşığı immünojenik hale getirmek için bu polisakkaridin şeker yapısı modifiye edildiği takdirde, aşının oluşturacağı antikorların doku antijenleri ile çapraz reaksiyon göstereceği ve otoimmün hastalığı tetikleyeceği endişesi vardır (20-22). Serogrup B'ye karşı etkili bir kapsül aşısının geliştirilmesindeki güçlükler nedeniyle nonkapsül yapılar örneğin meningokok dış membran vezikülleri ve/veya nispeten korunmuş ve antijenik özelliği olan dış membran proteinleri (örneğin porin A) temel alınarak serogrup B'ye karşı aşılar geliştirilmiştir (21, 33).

Dış Membran Vezikül Aşları

Serogrup B klonal salgınlarnın kontrol edilmesi için dış membran vezikül (DMV) aşıları geliştirilmiştir (20-22,

33). Küba, Norveç, Fransa, Brezilya, Şili ve Yeni Zelanda'da salgınların kontrol edilmesi için kullanılmış ve farklı koruma oranları (%57, 2-94) saptanmıştır (20-22, 33). DMV aşılarının kısıtlılığı suşa özgü immün yanıt oluşturmaları ve özellikle bebeklerde diğer suşlara karşı çapraz korunma oluşturmamalarıdır (20, 22).

Dört Komponentli Serogrup B Aşısı (4CMenB Aşısı)

Serogrup B'nin kapsülünün immünojenitesinin düşük olması nedeniyle son 40 yıldır serogrup B'nin bakterisidal antikor oluşturma potansiyeli olan ve bakteri yüzeyinde ekspre edilen korunmuş proteinlerinin belirlenerek serogrup B aşısı geliştirilmesi için çalışılmıştır (21, 22). Reverse vaccinology yöntemi ile dört majör immünojenik komponenti olan (üç subkapsüler meningokok B protein antijeni ve ana immünojenik antijeni Por A olan bir dış membran vezikülü) serogrup B meningokok aşısının (4CMenB aşısı) geliştirilmesi ile (Bexsero, Novartis) sonuçlanmıştır (20-22). Bu antijenlerin tümü kendilerine karşı bakterisidal antikorlar oluşturur (22). Yapılan çalışmalarda aşı 2 aylık ve daha büyük bebeklere, çocuklara, adölesanlara ve erişkinlere uygulanmıştır (20, 22). Aşının bebeklerde immünojen ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (22, 46). 4CMenB aşısı Ocak 2013 tarihinde Avrupa Birliği'nde 2 aylık ve üzerinde meningokok B'den korunmak için kullanılmak üzere Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından ruhsatlandırılmıştır.

Meningokok Enfeksiyonunda Kemoprofilaksi

Meningokok hastalığını geçiren hasta ile yakın temas eden kişilerde enfeksiyon gelişme riski artmıştır. Ev içi

Tablo 1. Meningokok hastalığı ile temas sonrası kemoprofilaksi

| Antibiyotik | Doz | Süre |
|------------------|----------------------------------|-----------|
| Rifampisin | 5 mg/kg, 12 saatte bir, ağızdan | 2 gün |
| Bebekler <1 ay | 10 mg/kg, 12 saatte bir, ağızdan | (4 dozda) |
| Çocuklar >1 ay | 600 mg, 12 saatte bir, ağızdan | |
| Erişkin | | |
| Seftriakson | | |
| Çocuklar <15 yaş | 125 mg, intramüsküler | 1 doz |
| Çocuklar >15 yaş | 250 mg, intramüsküler | 1 doz |
| Siprofloksasin | | |
| Erişkin >18 yaş | 500 mg, ağızdan | 1 doz |

Tablo 2. Meningokok hastalığı ile temasta bulunan artmış risk grupları

| |
|---|
| • Ev içi temaslılar |
| • Kreş ve anaokulunda bulunanlar |
| • Salgın sırasında okul ve üniversitede bulunanlar |
| • Oral sekresyonlarla temas edenler (öpüşme, su şişesini paylaşma, hastanede ağızdan ağıza solunum, entübasyon uygulaması yapanlar) |

temaslılarda bulaş riski 500-800 kat artmıştır. Meningokok enfeksiyonu geçiren çocuk ile hastalığın başlamasından önceki 7 gün içerisinde evde, kreş ve anaokulunda temas edenler ve çocuğun oral sekresyonları ile temas etmiş olan herkese antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Hastanede ağızdan ağıza resustasyon ya da endotrakeal entübasyon yapan doktorlara profilaksi önerilir (19). Profilaksi ilk 24 saat içinde yapılmalıdır. Profilaksi kesin koruyucu olmadığı için temas eden kişilerin en az 10 gün takip edilmesi gerekir (47-49). Kemoprofilakside çocuklarda rifampisin kullanırken, erişkinlere tek doz seftriakson, rifampisin ve siprofloksasin verilebilir (19). Rifampisin taşıyıcılığı hızlıca yok etmekte ve bu tedavi etkisini 6-10 haftaya kadar sürdürmektedir. Eradikasyon oranı %80-85 dolayındadır. Rifampisin 4 doz gerektirmesi tek doz verilen ilaçlara göre dezavantajdır. Seftriakson intramüsküler tek doz uygulandığında %97'nin üzerinde taşıyıcılık eradikasyonu sağlar. Siprofloksasin ve ofloksasin oral tek doz sonrası etkin olarak meningokok taşıyıcılığını eradike eder. Ancak kinolon kullanımının gebe ve çocuklarda onamı yoktur. Kinolona dirençli meningokok suşları bildirilmiştir (47-49). Azitromisin tek doz verilmesinin asemptomatik taşıyıcılarda rifampisin kadar etkili olduğu bildirilmektedir (50). Kemoprofilaksi şeması Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2'de meningokok hastalığı ile temas eden artmış risk grupları verilmiştir. İndeks vaka penisilin ya da ampisilin ile tedavi edilmiş ise taşıyıcılığı eradike etmek için rifampisin profilaksisi önerilir. Seftriakson ile tedavi olanlarda taşıyıcılık eradike olur (19).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Makwana N, Riordan FAI. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. CNS Drugs 2007; 21: 355-66. [CrossRef]
2. World Health Organization. New and under-utilized vaccines implementation (NUVI): bacterial meningitis [online]. Available

- from URL: <http://www.who.int/nuvi/meningitis/en/index.html> [Accessed 2011 Apr 13].
- World Health Organization. Meningococcal meningitis [online]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html> [Accessed 2011 Feb 18].
 - Edmond K, Clark A, Korczak VS, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 317-28. **[CrossRef]**
 - American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: p.345-52.
 - American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: p.571-82.
 - Meningococcal vaccines: Polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2002; 77: 329-40. Available at <http://www.who.int/wer>
 - Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1089-96. **[CrossRef]**
 - Decosas J, Koama JB. Chronicle of an outbreak foretold: meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 763-5. **[CrossRef]**
 - Schwartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2 Suppl: 118-24.
 - Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 2): 26-36. **[CrossRef]**
 - Kristiansen PA, Diomandé F, Ba AK, et al. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 354-63. **[CrossRef]**
 - Dinleyici EC, Ceyhan M. The dynamic and changing epidemiology of meningococcal disease at the country-based level: the experience in Turkey. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 515-8. **[CrossRef]**
 - Weiss D, Antwi M, Del Rosso P, et al. *MMWR* January 4, 2013; 61: 1048-58.
 - 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.
 - Greenfield S, Sheehe PR, Feldman HA. Meningococcal carriage in a population of "normal" families. *J Infect Dis* 1971; 123: 67-73. **[CrossRef]**
 - Ercis S, Köseoğlu O, Salmazadeh-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.
 - Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B, 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.
 - American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: p.500-9.
 - Cramer JP, Wilder-Smith A. Meningococcal disease in travelers: update on vaccine options. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 507-17. **[CrossRef]**
 - Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2012; 97: 993-8. **[CrossRef]**
 - 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. **[CrossRef]**
 - Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (Suppl 2): 45-53. **[CrossRef]**
 - Terranella A, Cohn A, Clark T. Meningococcal conjugate vaccines: optimizing global impact. *Infect Drug Resist*. 2011; 4: 161-9. **[CrossRef]**
 - Beharry MS, Coles MS, Burstein GR. Beharry MS, Coles MS, Burstein GR. Adolescent immunization update. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 787-90. **[CrossRef]**
 - Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-88. **[CrossRef]**
 - 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. **[CrossRef]**
 - Sabra A, Bengler J. Meningococcal disease in children: a clinical review. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 477-88.
 - Mandal S, Wu HM, MacNeil JR, et al. Prolonged university outbreak of meningococcal disease associated with a serogroup B strain rarely seen in the United States. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 344-8. **[CrossRef]**
 - Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network. Notice to Healthcare Providers: Recognizing and Reporting Serogroup B Meningococcal Disease Associated with Outbreaks at Princeton University and the University of California at Santa Barbara. <http://www.bt.cdc.gov/HAN/han00357.asp> (Accessed on December 04,2013).
 - Van Looveren M, Vandamme P, Hauchecorne M, et al. Molecular epidemiology of recent belgian isolates of Neisseria meningitidis serogrup B. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2828-34.
 - Roderick, Finn A. Advances towards the prevention of meningococcal B disease: A multidimensional story. *J Infect* 2014; 68: 76-82. **[CrossRef]**
 - Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 237-45.
 - Greenwood B. Priorities for research on meningococcal disease and the impact of serogroup A vaccination in the African meningitis belt. *Vaccine* 2013; 31: 1453-7. **[CrossRef]**
 - McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012; 380: 1703-11. **[CrossRef]**
 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 52-4.
 - Bröker M, Costantino P, DeTora L, McIntosh ED, Rappuoli R. Biochemical and biological characteristics of cross-reacting material 197 CRM197, a non-toxic mutant of diphtheria toxin: use as a conjugation protein in vaccines and other potential clinical applications. *Biologicals* 2011; 39: 195-204. **[CrossRef]**
 - 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.

39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 72-6.
40. FDA Approval Letter 19th February 2010. Menveo. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ApprovedProducts/UCM201343.htm>
41. Brady MT, Bernstein HH, Byington CL, Edwards KM, Fisher MC, Glode MP, et al. Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations. *Pediatrics* 2011; 128: 1213-8. [\[CrossRef\]](#)
42. Croxtall JD, Dhillon S. Meningococcal Quadrivalent (Serogroups A, C, W135 and Y) Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine (Nimenrix™). *Drugs* 2012; 72: 2407-30. [\[CrossRef\]](#)
43. Cramer JP, Wilder-Smith A. Meningococcal disease in travelers: update on vaccine options. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 507-17. [\[CrossRef\]](#)
44. Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (Suppl 2): 45-53. [\[CrossRef\]](#)
45. Beharry MS, Coles MS, Burstein GR. Beharry MS, Coles MS, Burstein GR. Adolescent immunization update. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 787-90. [\[CrossRef\]](#)
46. 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. [\[CrossRef\]](#)
47. Granoff DM, Gilsdorf JR. *Neisseria meningitidis* (Meningococcus) In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme III JWS, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition, Philadelphia, WB Saunders Co. 2011: p. 929-35. [\[CrossRef\]](#)
48. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. 2010. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Churchill Philadelphia: Livingstone Elsevier; 2011: p.2737-52.
49. Gold R. *Neisseria meningitidis*. In: Long SS, Pickering LP, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Pennsylvania: Churchill Livingstone Inc; 2003: p.748-56.
50. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW Jr, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 816-9. [\[CrossRef\]](#)