

Meningococcal Vaccines

Meningokok Aşıları

Halil Özdemir¹, Ergin Çiftçi²

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Birimi, Konya, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Abstract

Invasive meningococcal disease is a serious and global life-threatening disease. It affects more than 500.000 people worldwide annually, with 50.000 deaths and 50.000-100.000 severe sequelae, despite treatment. Six serogroups (A, B, C, W135, X, and Y) account for the majority of cases of meningococcal disease worldwide. Meningococcal polysaccharide vaccines were introduced several decades ago and have led to the decline in the burden of disease. However, these vaccines have several limitations, including poor immunogenicity in infants and toddlers, short-lived protection, lack of immunologic memory and herd immunity, and negligible impact on nasopharyngeal carriage. The conjugation of polysaccharide vaccines has the potential to overcome these drawbacks. Herein, we reviewed the new information about the quadrivalent conjugated meningococcal vaccines and meningococcal serogroup B vaccines. (*J Pediatr Inf 2014; 8: 178-86*)

Key words: Conjugated meningococcal vaccines, meningococcal serogroup B vaccines, meningococcal infections, *Neisseria meningitidis*

Özet

İnvaziv meningokok hastalıkları tüm dünyada hayatı tehdit eden ciddi bir küresel hastalıktır. Her yıl dünyada 500 binden fazla insanı etkilemekte, 50 bin ölüm ve tedaviye rağmen 50-100 bin kişide ciddi sekellere neden olmaktadır. Tüm dünyada meningokok hastalıklarının büyük kısmından 6 serogrup (A, B, C, W135, X ve Y) sorumludur. Polisakkarid meningokok aşıları birkaç dekat önce kullanılmaya başlamış ve hastalık yükünün azalmasına katkı sağlamışlardır. Ancak, bu aşıların bebekler ve küçük çocuklarda immünojenik olmama, koruyuculuk sürelerinin kısa olması, immünojenik bellek ve toplumsal immünite oluşturmama ve nazofarengeal taşıyıcılığa etki edememe gibi kullarımlarını sınırlayan özellikleri vardır. Polisakkarid aşıların konjugasyonu ile bu dezavantajları aşılmıştır. Burada, dört bileşenli konjuge meningokok aşıları ve meningokok serogrup B aşıları ile ilgili son gelişmeler değerlendirilmiştir. (*J Pediatr Inf 2014; 8: 178-86*)

Anahtar kelimeler: Konjuge meningokok aşıları, meningokok serogrup B aşıları, meningokok enfeksiyonları, *Neisseria meningitidis*

Received/Geliş Tarihi:

02.05.2014

Accepted/Kabul Tarihi:

02.06.2014

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Halil Özdemir, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Birimi, Konya, Türkiye
Phone: +90 532 493 52 43
E-mail: doktorhalil@gmail.com

©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.2014.1765

A. Meningokok Epidemiyolojisi ve Serogruplar

Meningokok (*Neisseria meningitidis*), tarih boyunca dünyanın tüm bölgelerinde tekrarlayan salgınlara neden olan ve en çok korkulan enfeksiyonlardan biri olmuştur. Meningokok enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan, gizli bakteriyemiye; sepsisten, çok hızlı ilerleyen ve doku kaybı ile karakterize olan meningokoksemiye yol açan bir dağılıma sahiptir (1). *N. meningitidis*, tüm dünyada çocuk ve erişkinlerde menenjit ve sepsisin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya genelinde konjuge pnömokok ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşılarının

rutin aşı takvimlerine girmesindeki artışa paralel olarak günümüzde pürülan menenjitlerin en önemli nedeni *N. meningitidis*'dir. Ülkemizde Ceyhan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir araştırmada çocukluk çağı akut bakteriyel menenjitlerinde %56,5 oranı ile ilk sırada meningokok saptanmıştır (2).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 1400-3000 invaziv meningokok hastalığı tanısı alan yeni vaka bildirilmektedir (3). İnvaziv meningokok enfeksiyonlarının morbidite ve mortalitesi, erken tanı ve uygun tedaviye rağmen hala yüksek olarak devam etmektedir. Mortalite %10-14 oranında saptanmakla beraber, sağlıklı, konvülsiyonlar, amputasyon ve mental retardasyon gibi



sekellere %20-40 oranında rastlanmaktadır. Dünya genelinde her yıl 500 bin invaziv meningokok hastalığı vakası ve yaklaşık 50 bin ölüm görülmektedir (4).

Meningokokları bakteriyel menenjit yapan diğer bakterilerden ayıran en önemli özellik epidemilere yol açabilmesidir. Meningokok enfeksiyonlarında tek rezervuar insandır. *N. meningitidis*, insanların yaklaşık %10'unun üst solunum yolunda taşınmakta ve insandan insana damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Meningokok enfeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde genellikle 2 yaşın altında, endüstrileşmiş ülkelerde ise 10 yaşın üzerinde görülür (2, 5, 6). Bazı insanlar invaziv meningokok hastalığı için daha fazla risk altındadır. Bunlardan en önemlisi yaşlı ve 1 yaşından küçük bebeklerde ve 15-24 yaş arasındaki ergen ve genç erişkinlerde hastalık daha fazla oranda görülmektedir. Endemik hastalığın zirve insidansı 1 yaşın altındadır ve 5 yaş altındaki çocuklarda ortaya çıkan hastalığın %35-40'ı 1 yaş altında görülmektedir (7, 8). Meningokok hastalığına yatkınlık yaratan diğer faktörler aşırı kalabalık ortamlarda yaşama (yatılı okullar ve askeriye), yoksulluk, sigara içmek veya sigaraya maruz kalmak, özellikle influenza başta olmak üzere viral solunum yolu enfeksiyonu geçirmek, kış ayları ve yeni bir topluma taşınmak sayılabilir (9). Ayrıca, meningokok enfeksiyonlarına duyarlı olmayı kapsül polisakkaridine karşı gelişen IgG tipi antikorların olup olmaması belirler. Bu bakteriyel aktivitede komplemanın da önemli rolü vardır. Bu nedenle bakteriyel antikor eksikliği veya anatomik/fonksiyonel aspleni olan kişilerin yanında herediter terminal kompleman (C5-C9) eksikliği veya herediter properdin veya faktör D eksikliği olanlarda meningokok hastalığı riski artar. Properdin eksikliği veya terminal kompleman eksikliği olanlarda risk artışı sırasıyla 250 ve 600 kattır (10-12).

Meningokok hastalıklarına neden olan 13 serogrup tanımlanmış olup en sık hastalık oluşturanlar serogrup A, B, C, Y, W135 ve X'tir. Serogruplar coğrafi bölgelere ve yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir (13, 14). Meningokok enfeksiyonları gelişmiş ülkelerde genellikle sporadik olarak görülürken, Afrika menenjit kuşağında (Sahra altı Afrika'da Senegal'den Etiyopya'ya kadar olan ülkeler kuşağı) önce grup A'ya, daha sonra ise W135'e bağlı epidemiler uzun zamandan beri bilinmektedir (2, 15, 16). Bunun dışında İngiltere ve Kuzey Amerika'da özellikle üniversite öğrencileri arasında serogrup C'ye bağlı epidemiler olmuştur (15). Serogrup W135 ile 2000-2002 yılları arasında Suudi Arabistan'da hac dönemlerinde bir salgın yaşanmış ve buradan diğer Müslüman ülkelerine yayılmıştır (2). Dünyanın değişik bölgelerinde son yıllardaki sık görülen serogrupların dağılımı incelendiğinde Avrupa ve Amerika kıtalarında serogrup B ve C invaziv meningokok enfeksiyonlarının en sık rastlanan etkeni iken, Japonya ve Avustralya'da serogrup B, Çin ve Afrika'da ise serogrup A hakim gruptur. Son yıllarda seyrek görülen serogruplardan

Y Kuzey Amerika'da, W135 ise ülkemizin de dahil olduğu Suudi Arabistan'a hacı adayı gönderen Müslüman ülkelerde giderek artan sıklıkta izole edilmektedir. Öyle ki, ABD'de yapılan bir çalışmada 1988 yılında serogrup Y ile oluşan enfeksiyonların oranı 2007 yılında %2'den %36'lara çıktığı belirlenmiştir (17).

Ülkemizde meningokok serogrupları ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde ilk önce sağlıklı kişilerdeki nazofarengeal meningokok taşıyıcılığı ile ilgili araştırmaların yapıldığı, daha sonraki yıllarda ise invaziv meningokok hastalığı geçiren kişilerde serotiplendirme ile ilgili çalışmaların yapıldığı görülmektedir. Değişik merkezlerce lokal olarak yapılan taşıyıcılık çalışmalarında yıllar içerisinde hakim olan serogrubun değiştiği gözlenmektedir (18). Ankara'da 1996 yılında yapılan çalışmada %47,5 ile en sık serogrup B bulunurken, İstanbul'da 1997 ve 2000 yıllarında yapılan 2 ayrı çalışmada sırasıyla serogrup C (%27,8) ve serogrup Y (%53) saptanmıştır (19-21). Manisa'da 2001-2002 yıllarında ise taşıyıcılarda en sık serogrup B (%35,2) ve 2005 yılında İstanbul'da ise en sık %35,2 ile serogrup W135 saptanmıştır (22, 23). Hastalarla ilgili ilk çalışmalar Ankara'da yapılmış ve ilk çalışmada (1974-1981 arası) en sık saptanan serogrup %32 ile B olmuş ve bunu serogrup A (%20) ve C (%16) izlemiştir (24). İkinci çalışmada ise (1987) izolatların büyük bölümünün serogrup C olduğu belirlenmiştir (25). Türkiye'de Ceyhan ve arkadaşlarının 2005 yılında başlatmış oldukları çok merkezli menenjit sürveyans çalışmasının sonuçlarına bakıldığında 2005-2012 yılları arasında pediatrik bakteriyel menenjit etkenleri arasında ilk sırada *N. meningitidis* olduğu saptanmış ve 2005-2006 periyodunda izolatların %42,7'sinin serogrup W135 ve %31,1'nin serogrup B olduğu; 2007-2008 periyodunda serogrup B'nin ilk sırada olduğu (%35,1) ve bunu serogrup W135'in (%17,6) izlediği; 2009-2010 periyodunda hakim serogrubun tekrar W135 (%56,1) olduğu ve bunu serogrup A'nın (%36,6) izlediği ve 2011-2012 periyodunda ise yine ilk sırada W135'in (%56,5) görüldüğü saptanmıştır. Yine bu çalışmada genotiplendirme ile serogrup W135'teki artışın Suudi Arabistan'da hac sırasında salgına sebep olan suşların hacılar vasıtasıyla ülkemize taşınmasına bağlı olduğu kanıtlanmıştır (2, 18, 26).

B. Meningokok Aşılı

Meningokok hastalıklarından korunma için polisakkarid aşılı geliştirilmiş, daha sonra bu aşılıların hem etkinliğinin yetersiz olması hem de 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılamaması nedeniyle konjuge meningokok aşılı geliştirilmiştir. Polisakkarid aşılı T-hücre bağımlı olmadığından, immünolojik bellek oluşturmaz ve 2 yaşın altında etkili değildir. Bu nedenle aralıklı olarak hatırlatma dozunun yapılması gereklidir. Konjuge aşılarda ise poli-

sakkarid antijen bir taşıyıcı proteine bağlanarak T-hücre bağımlı hale getirilmiş, sonuçta küçük bebeklerde etkili olması ve uzun süre bağışıklık bırakması sağlanmıştır. Ayrıca, konjuge aşılarla nazofarengeal taşıyıcılık azaltılarak toplumsal (herd) immüniteye katkısının olduğu gözlenmiştir. Son yıllarda, serogrup B'nin polisakkaridine karşı immün tolerans olması nedeniyle kapsül olmayan yaklaşım ile dış membran serogrup B aşıları kullanıma girmiştir (17, 27).

I. Polisakkarid Aşılar: İlk polisakkarid aşı ABD'de 1974 yılında lisans almıştır. Günümüze kadar tek bileşenli (A ve C), iki bileşenli (A/C) ve dört bileşenli (A/C/Y/W135) aşıları kullanıma girmiştir. Günümüzde dört bileşenli aşı kullanılmaktadır; bir tanesi ABD'de kullanımda olan Menomune® ve diğeri Avrupa'da kullanım onayı almış olan Mencevax®'tır. Meningokoklardaki kapsül polisakkaridleri, T-hücre bağımsız antijenler olduğundan sadece olgun B lenfositlerini uyarırlar. Bu sebeple T-hücre bağımlı olan immün hafıza yanıtını, uzun süreli kalıcı antikorları ve aynı antijenle tekrar karşılaşılması durumunda gelişmesi beklenen bellek cevabını oluşturamazlar. Aşılamadan sonraki yaklaşık 2 hafta içerisinde koruyucu bağışıklık %85-100'e ulaşır. Ancak, küçük çocuklarda antikor düzeyleri hızla azalır. Tekrarlamalarla özellikle serogrup C'ye karşı immünitenin azalabileceği de gösterilmiştir. İki yaşından küçük çocuklarda bu aşıların oluşturduğu immün yanıt zayıftır ve bu nedenle 2 yaşından küçüklerde kullanılamazlar. Polisakkarid aşıların koruyuculuğu 5 yaşından küçüklerde 1-3 yıl, adölesan ve erişkinlerde ise 3-5 yıl sürmektedir. Bu nedenle hatırlatma dozlarına ihtiyaç vardır. Ayrıca, bu aşılar taşıyıcılığı azaltmamakta ve toplumsal (herd) immünite oluşturamamaktadır. İstenmeyen yan etkiler azdır ve en çok görülen yan etkiler lokal ağrı, iritabilite, baş ağrısı ve yorgunluktur. Adölesanların %2-5'inde ateş rapor edilmiştir. Günümüzde polisakkarid aşılar yerine konjuge aşıların kullanımı tercih edilmekte ve meningokok aşılama endikasyonu olan kişilerden yalnızca 55 yaşın üzerindeki polisakkarid aşı yapılması önerilmektedir (28, 29).

II. Konjuge Aşılar: İnvaziv meningokok enfeksiyonlarının en sık görüldüğü yaş gruplarından birisi 2 yaşın altındaki bebeklerdir. Bu bebeklerde polisakkarid aşıların etkisiz olması konjuge meningokok aşılarının geliştirilmesini hızlandırmıştır (30). İlk konjuge meningokok aşısı tek bileşenli serogrup C aşısıdır ve ilk kez 1999 yılında İngiltere'de kullanıma girmiştir (31). Daha sonra serogrup A, C, Y ve W135 içeren dört bileşenli konjuge aşılar geliştirilmiştir (31, 32). Ayrıca, dört bileşenli aşıdan ayrı olarak iki bileşenli (serogrup C ve Y) aşı da geliştirilmiştir (31). Daha sonra Hib ile konjuge meningokok serogrup C aşısı (Menitorix®) ABD'de kullanım onayı almıştır (33). Dünya

Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Sağlık İçin Uygun Teknoloji Programı'nın (PATH) birlikte yaptığı çalışmaları sonucunda, Afrika menenjit kuşağında yer alan ülkelerde kullanılmak üzere konjuge meningokok A aşısı (MenAfriVac®) geliştirilmiştir. Aşı ilk olarak 2010 yılında Burkina Faso'da, 2011 yılında ise Mali ve Nijer'de uygulanmaya başlamıştır. Son olarak Hib ile konjuge meningokok serogrup C ve Y aşısı lisans almıştır (31, 33). Günümüzde kullanılmakta olan konjuge aşılar tek bileşenli serogrup C, tek bileşenli serogrup A ve konjuge edildikleri protein farklılığı nedeniyle 3 çeşit dört bileşenli (A/C/Y/W135) konjuge meningokok aşıları kullanılmaktadır. Ülkemizde henüz hiçbir meningokok aşısı rutin aşı takvimine konulmamıştır.

1. Serogrup C konjuge aşısı (Menjugate®): İlk defa 1999 yılında İngiltere'de ortaya çıkan epideminin kontrolü amacıyla rutin aşı programına alınmış ve adölesanlarda hastalığın görülme hızında %76 oranında azalma sağlanmıştır. Aşının etkinliğinin adölesanlarda %97, okul çocukları ve adölesanlar birlikte değerlendirildiğinde %92 olduğu görülmüştür. Taşıyıcılığı %66 oranında azalttığı ve aşılanmamış kişilerde hastalık sıklığının %67 oranında azaltması nedeniyle, toplumsal (herd) immünite sağlayabileceği düşünülmektedir (34).

2. Serogrup A/C/W135/Y konjuge aşıları: Şu ana kadar bebek, çocuk ve erişkinlerde uygulanmak üzere lisans almış 3 çeşit dört bileşenli (A/C/W135/Y) konjuge meningokok aşısı vardır ve ülkemizde de bulunmaktadır.

a) MenACWY-DT konjuge aşısı (Menactra®): Dünyadaki ilk konjuge dört bileşenli meningokok aşısı olan Menactra®, her biri difteri toksoid proteinine kovalent olarak bağlanmış 4 meningokok polisakkaridi içermektedir. Adjuvan ya da prezervatif içermemektedir, intramusküler uygulanmaktadır (35). ABD'de 2005 yılında 11-55 yaş arasındaki adölesan ve erişkinlerde serogrup A, C, W135 ve Y'nin neden olduğu meningokok hastalıklarının önlenmesi için ruhsat almıştır. Daha sonra yaş endikasyonu önce 2 yaşa kadar genişletilmiş ve 2011 yılında 9-23 ay arası bebekler için de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. İki yaşından büyüklerde tek doz, 9-23 ay arası bebeklerde ise en az 3 ay arayla 2 doz yapılması önerilmektedir (32, 33).

Menactra® ile ilgili çocuklarda yapılan çalışmalarda antikor düzeylerinin zamanla azaldığı, özellikle 2 yaşında tek doz aşı yapılanların yarısından fazlasında antikor seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Adölesanlarda ise antikor titrelere düşmediği, rapel doz yapılanlarda ise antikor yanıtının serogrup A dışındaki serogruplara ilk kez aşı yapılanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (36, 37). Menactra® ile diğer aşıların (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği, hepatit A, 7 bileşenli konjuge pnömokok)

birlikte uygulanmasında etkinlik ve güvenilirlik açısından sorun bulunmamaktadır. Birlikte uygulanım sonucunda yalnızca 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısında yer alan 7 serotipten 3'üne karşı verilen antikor yanıtlarında düşüş gözlenirse de, koruyucu düzeyde antikor titresine sahip olan çocukların oranının %98'in üzerinde olması, bu düşüşü klinik olarak anlamlı kılmamaktadır. Yan etkiler (ateş ve lokal reaksiyonlar) polisakkarid aşılarla göre daha sık gözlenirse de kabul edilebilir sınırlar içerisinde. Ayrıca, diğer aşılarla birlikte uygulanma sonrasında yan etki sıklığında bir değişiklik gözlenmemiştir (35).

ABD'de Menactra® kullanımını takiben invaziv meningokok hastalıkları sıklığında belirgin azalma olmasına rağmen, 18 yaş civarında görülen hastalık pikinin devam ettiği görülmüştür. Bu nedenle ABD'de Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) 11-18 yaş arasındaki adölesanlara rutin olarak dört bileşenli konjuge meningokok aşısının yapılmasını tavsiye ederken, 16 yaşından önce aşı uygulanmış olan adölesanlara 1 rapel doz yapılmasını kararlaştırmıştır (38).

b) MenACWY-CRM konjuge aşısı (Menveo®): Menveo®, A/C/W135/Y serogruplarının kapsül polisakkaridleri mutant difteri toksoidi veya diğer adıyla *Corynebacterium diphtheria*'dan elde edilen çapraz reaksiyon veren materyal 197 (CRM197) olarak bilinen toksik olmayan saflaştırılmış proteine bağlanarak elde edilmiştir. Adjuvan ya da prezeratif içermemektedir, intramusküler uygulanmaktadır (39). ABD'de ve Avrupa'da 2010 yılında 11-55 yaş arasındaki kişiler için tek doz olarak onay almış ve 2011 yılında yaş aralığı 2-55 olarak düzenlenmiştir. Daha sonra 2012 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) aşının 2 yaş üzerindeki kişilerde (üst yaş sınırlaması olmaksızın) kullanımına onay vermiş, ABD'de FDA ise 2013 yılının Ağustos ayında 8700 süt çocuğu ile yapılan immünojenisite ve güvenilirlik çalışma temel alınarak aşıya infantlarda kullanım için onay vermiştir. Buna göre Menveo®'nun erken süt çocukluğu döneminde 2, 4, 6 ve 12. aylarda olmak üzere 4 doz, geç süt çocukluğu döneminde ise 7. ve 12. aylarda olmak üzere 2 doz yapılması önerilmiştir (33, 38, 39).

Menveo® ve Menactra®'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda 2-5 yaş arası ve 5-10 yaş arası çocuklar ile erişkinlerde iki aşı arasında immünojenisite ve yan etki açısından bir fark bulunmazken, adölesanlarda serogrup A, W135 ve Y için aşı sonrası elde edilen antikor düzeylerinin 1:8 üzerinde olan olgu yüzdelerinin Menveo® ile aşılananlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak, bu farklılığın klinik koruyuculuk yönünden bir öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. Menveo®'nun diğer aşılarla (difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, Hib, inaktif polio, hepatit B) beraber kombine edilmesinde bir sorun saptanmamış, hatta CRM₁₉₇'nin taşıyıcı protein olarak kullanıldığı bir diğer aşı olan 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı ile beraber uygu-

lanması durumunda da bir etkileşim belirlenmemiştir. Yan etki açısından Menactra®'ya benzer bulgular görülmüştür (30, 40).

c) MenACWY-TT konjuge aşısı (Nimenrix®): Polisakkarid serogruplar A, C, W135 ve Y içeren dört bileşenli meningokokal konjuge aşı olan Nimenrix®'in taşıyıcı proteini tetanos toksoididir (41). Bu aşıya 2012 yılının Nisan ayında EMA tarafından 1 yaş ve üzerindeki çocuk ve erişkinlerde kullanılmak üzere kullanım onayı verilmiştir. Onaylı olduğu tüm yaş gruplarında tek doz olarak intramusküler olarak yapılmaktadır. Şu anda Avrupa'da 12-23 aylık çocuklarda kullanılmak üzere onayı olan tek dört bileşenli konjuge aşı Nimenrix®'dir (28).

Nimenrix®'te diğer iki dört bileşenli konjuge meningokok aşısından farklı olarak serogrup A ve C'nin konjugasyonunda yeni bir ara halkası (spacer) molekülü kullanılmış ve bununla bu serogruplara karşı immünolojik yanıtın artırılması hedeflenmiştir. Çünkü diğer iki dört bileşenli konjuge aşılarla yapılan çalışmalarda serogrup A ile ilgili antikor cevabı diğer serogruplara göre daha düşük saptanmıştır (42). Nimenrix® ile Menactra®'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada serogrup A, Y ve W135 için koruyucu antikor titresini 1:4 ve 1:8 olan olguların yüzdesi Nimenrix® ile aşılananlarda daha yüksek saptanmıştır. Ancak, bu farkın klinik koruyuculuk üzerine etkisi bilinmemektedir (43). Yine yapılan çalışmalarda tüm yaş gruplarında aşının iyi tolere edildiği, immünojenik ve diğer polisakkarid ve konjuge meningokok aşıları ile benzer yan etki profiline sahip olduğu belirlenmiştir. Yine diğer konjuge aşılarla olduğu gibi diğer çocukluk çağı aşılarıyla kombine kullanımda bir etkileşim gözlenmemiştir (30).

3. Serogrup A konjuge aşısı (MenAfriVac®): Afrika menenjit kuşağında A serogrubuna bağlı meningokok epidemileri yoğun olarak görülmekte ve buna bağlı ölüm dünyanın diğer bölgelerine göre çok fazla meydana gelmektedir. Dört bileşenli konjuge meningokok aşılarının pahalı olması nedeniyle DSÖ-PATH işbirliği ile oluşturulan "Menenjit Aşı Projesi" ile geliştirilen bir serogrup A polisakkarid/tetanos toksoid proteini konjuge aşısı Aralık 2010'da kitle aşılama kampanyaları biçiminde Burkina Faso, Mali ve Nijer'de 1-29 yaş arasındaki herkese tek doz olarak uygulanmaya başlamıştır. Bu projenin Burkina Faso'dan elde edilen verilerine göre serogrup A konjuge aşısının serogrup A'ya bağlı meningokok hastalığını %100'e yakın oranda azalttığını, bölgesel düzeyde serogrup A salgınlarını elimine ettiğini, taşıyıcılıkta azalmaya neden olduğunu ve toplumsal (herd) immünite geliştirdiğini göstermektedir (2, 44).

4. Hib-meningokok serogrup C-Y konjuge aşısı (MenHibrix®): Üç farklı (Hib, meningokok serogrup C ve Y)

kapsül polisakkaridi içeren ve konjugasyon için tetanos toksoidi kullanılan kombine bir aşıdır. Haziran 2012'de FDA tarafından invaziv Hib ve serogrup C ve Y'ye bağlı meningokok enfeksiyonlarından korunmak için 6 hafta-18 aylık çocuklarda kullanım onayı almıştır. ACIP, meningokok hastalığı için artmış risk faktörü taşıyan bu yaş grubundaki çocuklara MenHibrix® yapılmasını önermiştir. Aşının en erken 6 haftalıkken ve son doz en geç 18 aylıkken yapılması önerilmektedir. Ayrıca, aşının 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda diğer çocukluk çağı aşılarıyla birlikte uygulandığında immünojenitesinde bir azalma olmadığı bildirilmiştir (33).

C. Meningokok Aşılarının Kullanımları (Endikasyonlar)

ABD'de ACIP tarafından meningokok aşılarının kullanımını ile ilgili önerileri incelendiğinde temel olarak aşılanması hedeflenen kitle üçe ayrılmaktadır. Birinci grup rutin olarak aşılanması önerilenler, ikinci grup invaziv meningokok hastalığı için risk faktörü taşıyanlar veya hastalığın hiperendemik olduğu bölgelere seyahat edecek olanlar ve sonuncu grup ise sağlık personelidir (33). ABD'de kullanım onayı almış polisakkarid meningokok aşısı Menomune® iken, dört bileşenli (A/C/W135/Y) konjuge meningokok aşıları Menactra® ve Menveo®'dur. Nimenrix®'in ise Avrupa'da kullanım onayı mevcuttur (28).

ACIP, 11-18 yaş arasındaki adölesanlara rutin olarak meningokok aşısının yapılmasını önermektedir. ABD'de invaziv meningokok hastalığının en çok görüldüğü yaş grubu adölesanlar olduğu için rutin olarak 11-12 yaşında ilk dozun, 16 yaşında ise ikinci doz aşının yapılması önerilmektedir. İlk dozun 11-12 yaşlarında yapılamaması durumunda; ilk doz 13-15 yaşlarında yapılanlara 16-18 yaşta ikinci dozun yapılması önerilirken, ilk doz 16 yaş ve üzerinde yapılanlara ikinci bir rapel doz yapılması ise önerilmemektedir. Ayrıca, 11-18 yaş döneminde aşılanmamış olan öğrenci yurdunda kalacak üniversite öğrencilerine bir doz aşı yapılması önerilmektedir (33, 38).

Aşı Uygulamaları Danışma Komitesi, 9. aydan itibaren invaziv meningokok hastalığı için risk taşıyan (persistan kompleman komponenti eksikliği olanlar, anatomik veya fonksiyonel asplenisi olanlar, askerler-askeri personeller, HIV ile enfekte kişiler, meningokok hastalığı riskini düşürmek isteyenler veya meningokok salgınlarının kontrolü) veya hastalığın hiperendemik olduğu yerlere seyahat edecek olanlara meningokok aşılarının uygulanmasını önermektedir. Ayrıca, asplenili çocuklarda invaziv pnömokok enfeksiyon riski de olduğundan pnömokok aşısına karşı immün cevabın bozulmaması için 2 yaşından küçük çocuklarda konjuge pnömokok aşısında da yer alan difteri toksoidi içeren konjuge meningokok aşısı olan Menactra® yapılmamalıdır (33).

Sağlık personeline rutin olarak meningokok aşısı yapılması önerilmemektedir. Yukarıda bahsedilen risk faktörleri taşıyan veya hastalığın hiperendemik olduğu bölgelerde çalışmak/seyahat amacıyla giden sağlık personeline konjuge meningokok aşısı yapılması önerilmektedir. Ayrıca, meningokok izolatları ile uğraşan mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına da aşı yapılması önerilmektedir (33, 38).

Son olarak polisakkarid veya konjuge meningokok aşılması yapılmış ancak, meningokok hastalığı açısından risk faktörü taşımaya devam eden çocukların rapel aşılamaları konusuna gelince; 2-6 yaş arasındaki çocuklarda ilk aşılamadan 3 yıl sonra, 7-10 yaş arası çocuklarda ve adölesanlarda ise ilk aşılamadan 5 yıl sonra rapel doz yapılması önerilmektedir. İki dozluk primer aşılamada da 5 yıl sonra rapel doz aşı yapılmalıdır. Ayrıca, risk devam ettiği sürece rapel dozlar 5 yılda bir tekrarlanmalıdır (28, 33, 38).

Tablo 1'de konjuge meningokok aşılarını ulusal aşı takvimlerine alan ülkeler, aşılanması hedeflenen çocuklar ve aşı şeması verilmiştir (33, 45-48).

D. Serogrup B Meningokok Aşıları

Serogrup B'nin polisakkarid kapsülünün insan sinir dokularındaki nöral hücre adezyon molekülü glikoproteinlerinin polisakkarid epitoplari ile büyük benzerliğe sahip olması nedeniyle, serogrup B'nin kapsülüne karşı bir immün tolerans mevcuttur. Bu immün toleransı yok etmek için serogrup B'nin kapsülündeki polisakkaridin yapısı değiştirilirse, bu sefer de insanda otoimmüniteyi tetikleme riski ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle antijenik özelliği olan kapsül dışı yapıların kullanılması gündeme gelmiş ve dış membran veziküllerinin (OMV) ve dış membran proteinlerinin kullanıldığı aşıların geliştirilmesi gündeme gelmiştir (28).

I. OMV Aşıları: Serogrup B klonal salgınlarının kontrol altına alınması için suş spesifik OMV aşıları geliştirilmiştir ve Küba, Norveç, Fransa, Brezilya, Şili ve Yeni Zelanda'daki uzamış serogrup B salgınlarının yayılmasını engellemek için kullanılmıştır. Sonuçta, yaklaşık %57 ile %94 arasında değişen koruma oranları elde edilmiştir. Ancak, OMV aşılarının kullanımını sınırlayan en önemli handikapları suşa spesifik koruma oluşturmaları ve özellikle bebeklerde diğer suşlara karşı çapraz koruma oluşturmamalarıdır (28, 31, 49).

II. Dört Bileşenli Serogrup B Aşısı (Bexsero®): Meningokok yüzeyinde eksprese edilen korunmuş proteinlerin belirlenerek suş spesifik olmayan serogrup B aşısı geliştirilmesi amacıyla "reverse vaccinology" olarak isimlendirilen genomik çalışmalar yapılmıştır. Sonuçta, Yeni Zelanda salgın suşundan elde edilen OMV ve bunun içerdığı porin A'ya ek olarak 3 major antijen (faktör H bağ-

Tablo 1. Konjuge meningokok aşısını rutin aşı takvimine alan ülkeler

Ülkeler	Konjuge serogrup C aşısı	Konjuge serogrup ACWY aşısı
ABD		<ul style="list-style-type: none"> • 11-12 yaş ilk doz ve 16 yaş ikinci doz • İlk doz 13-15 yaşta yapılırsa ikinci doz 16-18 yaş • >16 yaş tek doz • 19-24 yaş arası yurtda kalan üniversite öğrencileri tek doz
Kanada	<ul style="list-style-type: none"> • Sık görülen bölgelerde 2. aydan itibaren en az 1 ay arayla 3 doz • 1-11 yaş arası tüm infantlar ve çocuklara tek doz (takvimde 12. ay) 	<ul style="list-style-type: none"> • Önceki aşılama öyküsü ne olursa olsun 12 yaşta tek doz
Avusturya	<ul style="list-style-type: none"> • 12. ay tek doz 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 yaş tek doz
Belçika	<ul style="list-style-type: none"> • 15. ay tek doz 	
Güney Kıbrıs	<ul style="list-style-type: none"> • 12. ay tek doz 	
Fransa	<ul style="list-style-type: none"> • 1-24 yaş arası tek doz 	
Almanya	<ul style="list-style-type: none"> • 11 ay-17 yaş arası tek doz 	
Yunanistan	<ul style="list-style-type: none"> • 2, 4 ve 6. ayda 3 doz 	<ul style="list-style-type: none"> • 11-18 yaş arası tek doz
İzlanda	<ul style="list-style-type: none"> • 6 ve 8. ayda 2 doz 	
İrlanda	<ul style="list-style-type: none"> • 4, 6 ve 13. ayda 3 doz 	
İtalya	<ul style="list-style-type: none"> • 13-15 ay arası tek doz • 11-18 yaş arası daha önce aşılanmamışsa tek doz 	
Lihtenştayn	<ul style="list-style-type: none"> • 12-14 ay arası tek doz • 11-15 yaş arası daha önce aşılanmamışsa tek doz 	
Lüksemburg	<ul style="list-style-type: none"> • 13. ay tek doz 	
Hollanda	<ul style="list-style-type: none"> • 14. ay tek doz 	
Portekiz	<ul style="list-style-type: none"> • 12. ay tek doz 	
İspanya	<ul style="list-style-type: none"> • 2. ay, 12. ay ve 12. yaşta toplam 3 doz 	
İngiltere*	<ul style="list-style-type: none"> • 3. ay, 12. ay ve 14-15. yaşta toplam 3 doz 	
Avustralya**	<ul style="list-style-type: none"> • 12. ay tek doz 	
Suudi Arabistan		<ul style="list-style-type: none"> • <6 ay ve <2 yaş: En az 3 ay arayla 2 doz • 2-5 yaş: Tek doz
Birleşik Arap Emirlikleri		<ul style="list-style-type: none"> • 11-12 yaş ilk doz ve 16-18 yaş ikinci doz
<p>*12. ayda yapılan aşı Hib-MenC kombine aşı **Yapılan aşı Hib-MenC kombine aşı</p>		

layan protein, rekombinant neisserial adezin A ve neisserial heparin bağlayan antijen) içeren bir aşı geliştirilmiştir. Dünya genelinde sınırlı sayıdaki referans laboratuvarlarda uygulanabilen Meningokok Antijen Tiplendirme Sistemi (MATS) testi ile aşının ülkelerdeki serogrup B suşlarını kapsayıcılığına bakılmıştır. Bu analizlere göre Bexsero aşısının kapsayıcılığı %66-%91 arasında değişmektedir. Ülkemizdeki suşların toplanması ve MATS ile incelenmesi mümkündür, bunun için öncelikli olarak meningokok sürveyansının güçlendirilmesi önemlidir. Ancak bu yapılamıyorsa, komşu ülkelerin verileri istendiğinde aşının kapsayıcılığı için kullanılabilir. Bu aşının serogrup B dışındaki

serogruplara karşı çapraz koruma oluşturduğuna dair veriler bulunması da ümit vericidir. Aşı 2 aylık olan bebeklerden itibaren tüm yaş gruplarında uygulanmış ve çalışmalarda iyi tolere edildiği ve immünojenik olduğu saptanmıştır. Aşı 2013 yılı Ocak ayında da Avrupa'da kullanılmak üzere EMA tarafından onaylanmış, Mart 2014'de İngiltere'de ulusal aşı takvimine alınması önerilmiştir. Kullanım şekli; 2-6 ay arası bebeklerde aşılar arasında en az 1 ay olacak biçimde 3 doz ve 12-23 ay arasında bir rapel doz; 6-11 aylık bebeklerde aşılar arasında en az 2 ay olacak biçimde 2 doz ve primer seri ile rapel doz arasında en az 2 ay olacak biçimde 2 yaşında bir rapel doz;

12-23 aylık bebeklerde en az 2 ay arayla 2 doz ve primer seri ile rapel doz arasında en az 2 ay olacak biçimde 2 yaşında bir rapel doz; 2-10 yaş arasında en az 2 ay arayla 2 doz ve 11 yaşından büyüklerde en az 1 ay arayla 2 dozdur. Bebek ve çocuklarda en yaygın lokal ve sistemik yan etki olarak aşı yerinde hassasiyet ve eritem, ateş ve duyarlılık iken, ergenlerde ve erişkinlerde ise aşı yerinde ağrı, halsizlik ve baş ağrısıdır. Ayrıca, bebeklerde diğer rutin aşılarla birlikte uygulama yapıldığında ateşin daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (32, 49, 50).

Şu ana kadar Bexsero Avrupa Birliği ülkeleri, Kanada ve Avustralya'da 500 binden fazla doz olarak kullanılmıştır. İngiltere'de Mart 2014 itibarı ile 2, 4 ve 12. ayda toplam 3 doz yapılmak üzere rutin aşı takvimine alınmıştır (51). İtalya'da Basilicata bölgesinde infantlarda 3 doz ve 13. ayda rapel doz biçiminde kullanılmasına karar verilmiştir (52). Polonya'da 2. aydan başlamak üzere infant, çocuk ve adölesanlara yapılması için klinik öneriler yapılmaktadır (53). Almanya'da 35'ten fazla yarı-kamu statüsündeki sigorta sağlayıcıları 2 ay-18 yaş arası gönüllü olan tüm çocuklara Bexsero yapılmasını ödeme kapsamına almıştır (54). Avustralya'da 2 yaş altındaki infantlar ile 15-19 yaş arası adölesanlara Bexsero yapılması önerilmekte ve rutin aşı takvimine alınmak üzeredir (55). Çek Cumhuriyeti'nde ise Çek Aşı Akademisi, 2-10 yaş arası çocuklara, 13-15 yaş arası adölesanlara ve yüksek risk altındaki bireylere Bexsero yapılmasını önermektedir (56).

III. Kapsül Dışı Antijenik Yapılar İçeren Diğer Aşılar: İki meningokokkal faktör H bağlayıcı protein varyantı içeren LP2086 olarak isimlendirilen rekombinat aşı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Faz II çalışmalarda aşının immünojenik olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmektedir (28, 30).

Author Contributions: Concept - E.Ç.; Design - E.Ç., H.Ö.; Supervision - E.Ç.; Funding - E.Ç., H.Ö.; Materials - E.Ç., H.Ö.; Collection and/or Processing - H.Ö.; Analysis and/or Interpretation - E.Ç., H.Ö.; Literature Review - H.Ö.; Writing - E.Ç., H.Ö.; Critical Review - E.Ç.; Other - E.Ç., H.Ö.

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.

Yazar Katkıları: Fikir - E.Ç.; Tasarım - E.Ç., H.Ö.; Denetleme - E.Ç.; Kaynaklar - E.Ç., H.Ö.; Malzemeler - E.Ç., H.Ö.; Veri toplaması ve/veya işlemesi - H. Ö.; Analiz ve/veya yorum - E.Ç., H.Ö.; Literatür taraması - H.Ö.; Yazıyı yazan - E.Ç., H.Ö.; Eleştirel İnceleme - E.Ç.; Diğer - E.Ç., H.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

- Özen M, Aslan N. Meningokok tarihçesi. Meningokok Enfeksiyonları. Tanı, Tedavi ve Korunma. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013, s.16-25.
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Centers for Disease Prevention and Control. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1-10.
- Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1466-73. [\[CrossRef\]](#)
- Broome CV. The carrier state: *N. meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18: 25-34.
- Harrison LH, Dwyer DM, Maples CT, Billmann L. Risk of meningococcal infection in college students. *JAMA* 1999; 281: 1906-10. [\[CrossRef\]](#)
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis* 1999; 180: 1894-901. [\[CrossRef\]](#)
- Pastor P, Medley F, Murphy T. Meningococcal disease in Dallas County, Texas: results of a six-year population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 324-48. [\[CrossRef\]](#)
- Neal KR, Nguyen-Van-Tam J, Monk P, O'Brien SJ, Stuart J, Ramsay M. Invasive meningococcal disease among university undergraduates: association with universities providing relatively large amounts of catered hall accommodation. *Epidemiol Infect* 1999; 122: 351-7. [\[CrossRef\]](#)
- Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal Disease. *Immunol Res* 1993; 12: 295-311. [\[CrossRef\]](#)
- Fijen C, Kuijper E, te Bulte M, Daha MR, Dankert J. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 98-105. [\[CrossRef\]](#)
- Densen P. Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 57-62. [\[CrossRef\]](#)
- Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30: B26-36. [\[CrossRef\]](#)
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27: 51-63. [\[CrossRef\]](#)
- Schwartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 118-24.
- Decosas J, Koama JB. Chronicle of an outbreak foretold: meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 763-5. [\[CrossRef\]](#)
- Hançerli Törün S, Salman N. İnvaziv meningokok hastalığı ve aşıları. *J Child* 2013; 13: 1-5.
- Özen M, Aslan N. Epidemiyoloji. Meningokok enfeksiyonları. Tanı, tedavi ve korunma. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013: 77-91.
- 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. Mikrobiol Bul 2005; 29: 411-20.
20. Punar M, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S, Dilmener M. İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı. Klimik Derg 2001; 14: 17-8.
 21. Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. Eur J Epidemiol 2001; 11: 1015-8. [CrossRef]
 22. 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.
 23. Karabela Ş. Meningokok taşıyıcılarında serogrup dağılımı. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2007; 38: 115-9.
 24. Berkman E, Ozben G. Meningococcal meningitis epidemic in Ankara. Mikrobiol Bul 1982; 16: 101-6.
 25. Tuncer AM, Gür I, Ulya E. One daily ceftriaxone for meningococemia and meningococcal meningitis. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 711-3. [CrossRef]
 26. Ceyhan M, Celik M, Demir ET, Gurbuz V, Aycan AE, Unal S. Acquisition of meningococcal serogroup W-135 carriage in Turkish Hajj pilgrims who had received the quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine. Clin Vaccine Immunol 2013; 20: 66-8. [CrossRef]
 27. Özsürekcı Y, Ceyhan M. Meningokok aşısı. Badur S, Bakır M (eds). Aşı kitabı. Birinci Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012: 245-51.
 28. Cengiz AB. Meningokok aşılıarı. Meningokok enfeksiyonları. Tanı, tedavi ve korunma. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013: 99-113.
 29. Kara SS, Tezer H. Polisakkarit meningokok aşılıarı. Meningokok enfeksiyonları. Tanı, tedavi ve Korunma. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013: 114-21.
 30. Dinleyici EÇ. Yeni meningokok aşılıarı. ANKEM Derg 2012; 26: 50-60.
 31. Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. Clin Epidemiol 2012; 4: 237-45.
 32. Dull PM, McIntosh ED. Meningococcal vaccine development from glycoconjugates against MenACYW to proteins against MenB-potential for broad protection against meningococcal disease. Vaccine 2012; 30: 18-25. [CrossRef]
 33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant meningococcal vaccination: Advisory Committtee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 52-4.
 34. Maiden MC, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate meningococcal polysaccharide vaccination. Lancet 2002; 359: 1829. [CrossRef]
 35. Pehlivan T, Doğu AG. Menactra meningokokal (A, C, Y ve W135 grupları) polisakkarit difteri toksoidine konjuge aşı. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013: 135-44.
 36. Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Immunogenicity of an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis* diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children. Vaccine 2005; 23: 4307-14. [CrossRef]
 37. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 907-13. [CrossRef]
 38. 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 edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: 500-9.
 39. McIntosh ED, Egan W. Menveo meningokokal (serogrup A, C, Y ve W135) oligosakkarit CRM197 konjuge aşı. Meningokok Enfeksiyonları. Tanı, Tedavi ve Korunma. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013: 122-34.
 40. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. Clin Infect Dis 2009; 49: e1-10. [CrossRef]
 41. Tamburacı Uslu ZD, Karadağ Öncel E. Nimenrix meningokokal kuadrivalan (serogruplar A, C, W135, Y) tetanoz toksoid konjuge aşı. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013: 145-57.
 42. 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 (MenACWT-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years. Vaccine 2009; 27: 161-8. [CrossRef]
 43. Baxter R, Baine Y, Ensor K, Bianco V, Friedland LR, Miller JM. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 41-8. [CrossRef]
 44. 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]
 45. Dubai Health Authority. Immunization guidelines. Cited: 15.04.2014. Available from: <http://www.dha.gov.ae/EN/SectorsDirectorates/Directorates/HealthRegulation/MedicalComplaint/Documents/Immunization%20Guidelines.PDF>
 46. Ministry of Health Portal. Infectious diseases: Meningococcal meningitis. Cited: 15.04.2014. Available from: <http://www.moh.gov.sa/en/HealthAwareness/EducationalContent/Diseases/Infectious/Pages/MeningococcalMeningitis.aspx>
 47. Australian Government Department of Health. National immunisation program schedule. Cited: 15.04.2014.

- Available from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/nips-ctn>.
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedule. Cited: 15.04.2014. Available from: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
 49. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2012; 97: 993-8. **[CrossRef]**
 50. Oviedo E, Massignani V, Boucher P, Rappuoli R. 4CMenB meningokokal grup B aşısı (rDNA, komponent, adsorbe), Novartis. Meningokok enfeksiyonları. Tanı, tedavi ve korunma. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013: 158-70.
 51. Department of Health and Public Health England. Meningococcal B vaccine: JCVI position statement. Cited: 15.04.2014. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-b-vaccine-jcvi-position-statement>.
 52. Proposta del Board del 'Calendario per la Vita' (SItI, SIP, FIMP e FIMMG) sull'inserimento del vaccine anti-meningococco B nel calendario delle vaccinazioni dell'infanzia. Cited: 15.04.2014. Available from: <http://www.panoramasanita.it/docs/documentocongiuntositifimpsipfimmg.pdf>.
 53. Główny Inspektorat Sanitarny. Cited: 15.04.2014. Available from: <http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/EP/informacje%20dla%20podr%C3%B3w%C5%BCuj%C4%85cych/PSO%202014.pdf>.
 54. Deutsche Akademie für Kinder – und Jugendmedizin e.V. Infectious diseases and vaccination problems. Cited: 15.04.2014. Available from: <http://dakj.de/pages/aktivitaeten/stellungnahmen-und-empfehlungen/infektionskrankheiten-und-impffragen.php>.
 55. Australian Government Department of Health. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) statement. Cited: 15.04.2014. Available from: [http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/85A6879534C02B4DCA257B640002F38E/\\$File/ATAGI-advice-bexsero.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/85A6879534C02B4DCA257B640002F38E/$File/ATAGI-advice-bexsero.pdf).
 56. Novartis. Media releases: Novartis Bexsero® meningitis B vaccine receives clinical recommendation for use in infants and adolescents in Australia. Cited: 15.04.2014. Available from: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1768346.shtml>.