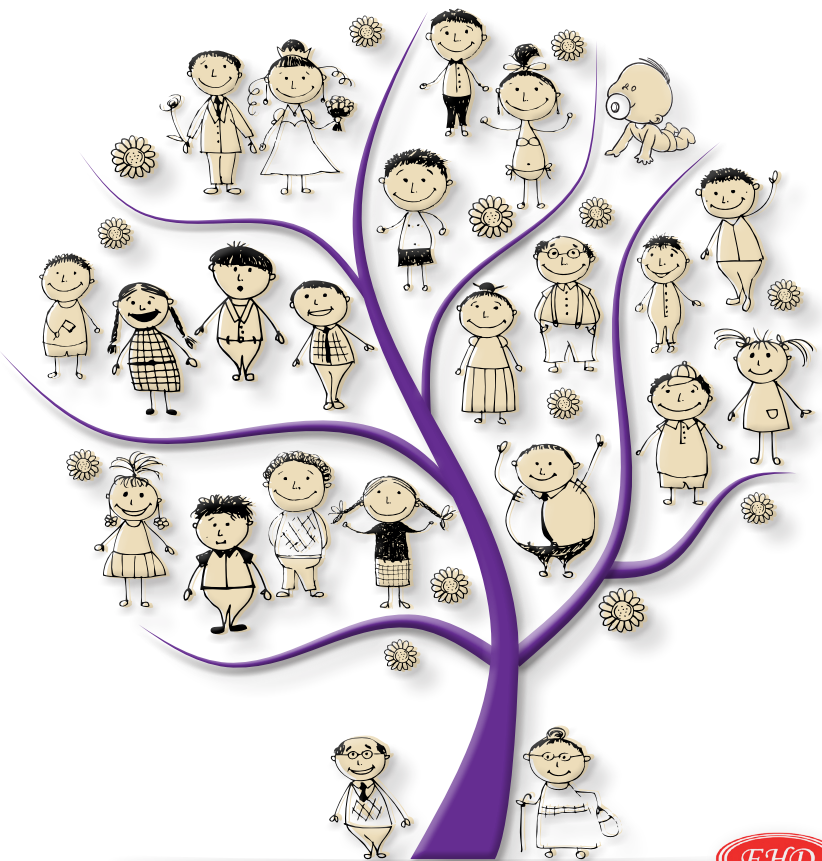
MENİNGOKOK ENFEKSİYONLARI

TANI, TEDAVİ VE KORUNMA

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN



EHD

MENİNGOKOK ENFEKSİYONLARI

TANI, TEDAVİ VE KORUNMA

Prof. Dr. Mehmet Ceyhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınıdır

Editör

Prof. Dr. Mehmet Ceyhan

Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

Libya Caddesi 58/9 Kocatepe ANKARA 06660

Telefon: 0312-4330498 Faks: 0312-3108241

E-Mail: info@enfeksiyon.org.tr Web: www.enfeksiyon.org.tr

Katkıda Bulunan

Dr. Serdar Altınel

ISBN

978-605-85737-0-3

1. Baskı © 2013 Ankara

Baskı Cilt

Ömür Matbaacılık A.Ş. Beysan Sanayi Sitesi Birlik Cad. No:20

Haramidere / Beylikdüzü / İstanbul Tel: 0212 422 76 00

Yayına Hazırlık

Akademi Uluslararası Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Şti

Musa Dayı Sok. No: 7 Kat: 3 Dülek İş Merkezi

Mecidiyeköy / İstanbul

T. 0212 258 33 51 F. 0212 258 33 61

www.akademiyayinevi.com / info@akademiyayinevi.com

Bu kitabın bütün yayın hakları Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'ne aittir. Kitap içerisinde yer alan bilgi ve görsel materyallerle ilgili sorumluluk her konunun yazarına aittir. Burada sunulan görüşler yazarlara aittir ve yazarların bağlı bulunduğu şirket/kurumları bağlamaz. Fikir ve Sanat Eserleri Yasası gereği kitabın tamamı veya bir bölümü yazılı olarak Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nden izin alınmaksızın basılamaz, yayınlanamaz ve çoğaltılamaz. Kaynak olarak belirtilmesi koşuluyla alıntı yapılabilir.

UYARI

Yayıncı, editör ve yazarlar bu kitaptan dolayı meydana gelebilecek hastaya veya ekipmanlara ait zarar ve hasarlardan sorumlu değildir. Tıbbi bilgiler son yıllarda hızla değişmektedir. Tedavi ve ilaç uygulamaları sürekli değiştiği için standart güvenlik uygulamaları ve standart ilaç dozları her zaman başvurulacak ana kaynak olma özelliğini korumalıdır.

İÇİNDEKİLER

N. meningitidis: Mikrobiyoloji 1
Dr. Meral Gültekin

Meningokok Tarihçesi 16
Dr. Metehan Özen, Dr. Nagehan Aslan

Meningokoksemi 26
Dr. Aslınur Özkaya Parlakay

Meningokok Menenjiti 33
Dr. Ener Çağrı Dinleyici

Gizli Bakteriyemi 41
Dr. Emre Alhan, Dr. Ümmühan Çay

Meningokok Hastalıklarının Laboratuvar Tanısı 59
Dr. Nezahat Gürler

Meningokok Enfeksiyonlarının Tedavisi 72
Dr. Nuran Salman

Epidemiyoloji 77
Dr. Mehmet Ceyhan

Meningokok Enfeksiyonlarından Genel Korunma Önlemleri 92
Dr. Ergin Çiftçi

Meningokok Aşıları 99
Dr. Ali Bülent Cengiz

Polisakkarit Meningokok Aşıları 114
Dr. Soner Sertan Kara, Dr. Hasan Tezer

Menveo® Meningokokal (Serogrup A, C, W-135 ve Y) Oligosakkarit CRM197 Konjuge Aşı 122
Dr. E. David G. Mcıntosh, Dr. William Egan

Menactra Meningokokal (A, C, Y ve W-135 Grupları) Polisakkarit Difteri Toksoidine Konjuge Aşı 135
Dr. Tamer Pehlivan, Dr. Alp Giray Doğu

Nimenrix™ - Meningokokal Kuadrivalan (Serogruplar A,C,W135,Y) Tetanoz Toksoid Konjuge Aşı 145
Dr. Z. Diyar Tamburacı Uslu, Dr. Eda Karadağ Öncel

4CMenB, Meningokokal Grup B Aşısı (rDNA, Komponent, Adsorbe), Novartis 158
Dr . Ernesto Oviedo, Dr . Vega Masignani, Dr . Philipe Boucher, Dr . Rino Rappuoli

Meningokokal Serogrup Bivalan Rekombinant Lipoprotein 2086 Aşısı 177
Dr. Yasemin Özsürekçi

ÖNSÖZ

Neisseria meningitidis bütün dünyada ciddi mortalite, sekeller ve mali kayıplara yol açan ciddi enfeksiyonların nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Meningokok enfeksiyonları aşı ile önlenebilen hastalıklar içerisinde çok sık görülenlerden biri olmasa da, en ağır seyredenidir. Bu nedenle hastalık yükü açısından yapılan değerlendirmelerde önemli hastalıklar arasındadır. Bakteri insanların yaklaşık %10'nun boğazında taşınmaktadır ve özellikle küçük çocuklar, öğrenciler ve askerler gibi kalabalık ortamlarda yaşayanlar, hacılar gibi hem kalabalık ortamda bulunan, hem de riskli bölgelere seyahat edenler, kompleman eksikliği olanlar, asplenikler ve immün yetmezliği olanlar bakteriyi hastalardan veya bu taşıyıcılardan alarak ağır hastalık geçirebilirler.

Ülkemizde son yıllarda akut bakteriyel menenjite neden olan 3 önemli bakteriden *Streptococcus pneumoniae* ve *Hemophilus influenzae* tip b'ye karşı etkili aşıların ulusal aşı şemasına alınması ile menenjit vakalarının çoğuna da artık bu bakteri neden olmaktadır. Ayrıca hac kaynaklı serogrup W135'in hacılar aracılığı ile ülkemize taşınması da, özellikle bu serogruba bağlı invazif enfeksiyonlarda artışa neden olmuştur. Türkiye'de son zamanlarda yapılan çalışmalar meningokok enfeksiyonlarının önemini ortaya koymaktadır.

Uzun yıllardan beri bu risk gruplarını korumak için polisakkarid yapıdaki aşılar kullanılmaktaydı. Ancak bu aşılar zayıf koruyucu özellikleri ve 2 yaş altındaki çocuklarda etkili olmamaları nedeniyle hastalığı önlemede yetersiz kaldılar. Bunun üzerine *Neisseria meningitidis*'in zayıf immünojen olan polisakkarid antijeni değişik protein antijenlerle konjuge edilerek, konjuge aşılar geliştirildi. Bu aşılar hem daha immünojen, hem de küçük çocuklarda da etkilidir. Çok sayıda ülkede kullanıma giren üç farklı konjuge meningokok aşısı ülkemizde de ruhsat almıştır.

Gerek invazif meningokok hastalığının artan önemi, gerek bu hastalığa karşı kullanılan aşılarda son yıllarda ortaya çıkan gelişme ve yenilikler, bu kitabın yazılması gereğini doğurmuştur. Meningokok hastalıklarını geniş bir şekilde ele almayı amaçlayan kitabın değişik bölümlerinin yazımında emek ve bilgileriyle katkıda bulunan değerli bilim insanlarına teşekkür eder, kitabın okuyucunun bilimsel dağarcığına artılar katmasını dilerim.

Dr. Mehmet Ceyhan

N. meningitidis: MİKROBİYOLOJİ

1

Dr. Meral GÜLTEKİN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

İlk meningokok epidemilerinin Avrupa ve İngiltere'de 1800'lü yılların başında yayınlanmasına karşın, etkenin gösterilmesi 1884 yılında mümkün olmuştur. Marchiafava ve Celli, BOS örneğinde hücre içi yerleşim gösteren diplokokları tanımlamışlar, hemen ardından 1887 yılında Anton Wiechselbaum, BOS'dan etkeni izole etmiş, hücre içi yerleşiminden dolayı bakteri *Diplococcus intracellülaris meningitidis* olarak adlandırılmıştır. Salgınlara neden olabilen söz konusu patojenin, herhangi bir hastalık oluşturmadan nazofarinkste kolonize olabileceği 1896 yılında gösterilmiştir. Meningokok, daha sonraki yıllarda; isim babası, gonokokların gonore hastalığından sorumlu olduğunu saptayan Dr. Albert Neisser olan *Neisseria* genusunda *Neisseria meningitidis* olarak yerini almıştır (1, 2).

Taksonomi

N.meningitidis, *Bacteria* aleminin, *Proteobacteria* filumunun beta alt grubunda, *Neisseriales* takımında, *Neisseriaceae* ailesinde yer alan *Neisseria* cinsinin bir türüdür. (3).

Genel özellikleri

Meningokoklar, aerob, gram negatif, ortalama 0,8 µm çapında, birbirine bakan yüzleri yassı, kahve çekirdeğine benzeyen diplokoklardır. Hareketsiz olup, spor oluşturmazlar. Yapısal olarak kapsüllü ya da kapsülsüz olabilirler. En uygun üreme ısıları 35-37 °C'dir. % 5-7 CO_2 ve nemli ortamda daha iyi ürerler. Üremek

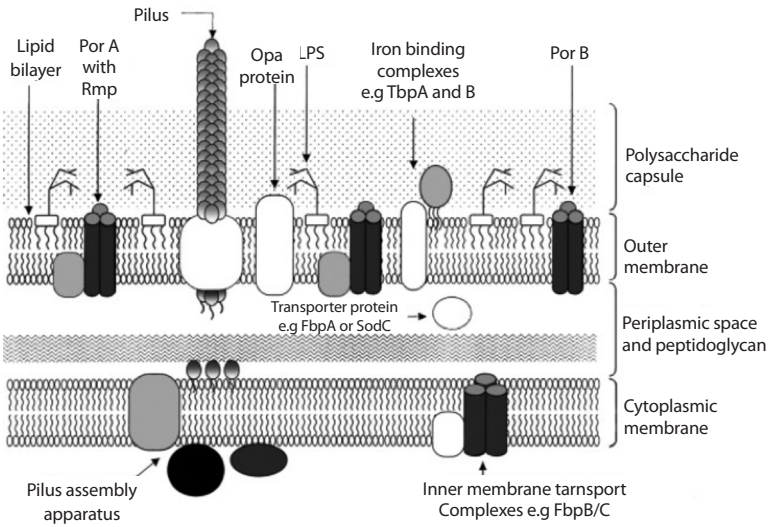
için ilk izolasyonlarında kültürde besleyici-zenginleştirici faktörlere gereksinim duyarlar. *N.meningitidis*, Thayer Martin besiyerinde 1-5 mm çapında S, eğer kapsüllü ise M koloni oluşturur. Oksidaz ve katalaz pozitiftirler. Nitratları nitrite çeviremezler. Glukoz ve maltozdan fermentasyonla değil, oksidasyonla asit oluştururlar. Karbohidratlardan asit üretim özelliklerinden diğer *Neisseria* türlerinden ayırt etmede yararlanılır. Meningokoklar, dış etkenlere oldukça duyarlıdır. 55 °C'de 5 dakikada ölürler, kültürde birkaç günde canlılıklarını yitirirler (1, 3, 4).

N.meningitidis'in tek konağı insandır. Ortama uyum yetenekleri ile insanda geçici ya da kalıcı olarak orofarinks ve nazofarinkste yerleşirler. Kommensal olarak yaşamlarını sürdürürken, çeşitli çevre faktörlerinin de etkisi ile kendi türünden ya da diğer tür hatta cinslerden genetik materyal kazanımı sağlayan dinamik genomları ile patojenite özellikleri değişebilir. *Neisseria* cinsinde yer alan tüm türlerin horizontal gen transferi ile doğal olarak DNA kazanma özellikleri vardır. Moleküler taklit özelliği olan, genetik değişkenlik gösterebilen, ortama uyum yeteneği gelişmiş, insan immün sisteminden kaçabilen bu özel bakteri ile insan etkileşimi de bu nedenlerle geniş bir yelpazede seyreder. Bazı klonlar invazif hastalığa, salgınlara neden olabilirler. Epidemik ve endemik menenjitten sorumlu olan patojen klonlar, farklı serogrup, serotip, seroalttip ve immunotiplerden oluşur. Örnek verecek olursak, ST-11 MenC, MenW135 klonu en virulan, hiperinvazif klonlardan birisidir (2, 4, 5).

Hücre yapısı

N.meningitidis, diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi, içte sitoplazmik membrana, ince bir peptidoglikan tabakaya ve dış membrana sahiptir (Şekil 1). En dışta bakteriyi çevreleyen kapsül, polisakkarid yapıdadır. Dış membran, konak hücre ile etkileşimi sağlayan çok sayıda protein (OMPs : outer membran proteins : dış membran proteinleri) , fosfolipid ve lipooligasakkarid (LOS)' den meydana gelmiştir (5).

Şekil 1: *N.meningitidis'* in hücre yapısı (5 no'lu kaynaktan alınmıştır).



Dış membran proteinleri, tripsin ve deoksikolat duyarlığı, ısı denatürasyon özellikleri ve moleküler ağırlıklarına göre göre sınıf 1 (44-47 kDa), sınıf 2 (40-42 kDa), sınıf 3 (37-39 kDa), sınıf 4 (33-34 kDa) ve sınıf 5 (26-30 kDa) olarak gruplandırılırlar. Meningokokların yaşam döngülerinde epitel ve endotel hücrelerine tutunma çok önemlidir ve adezyonda rolü olan hücre yapı taşları, meningokok adezinleri (*Pili,Opa,Opc, Por A,PorB,NadA ,App vb.)* olarak adlandırılır (1-3).

*N.meningitis'*in ekzotoksini yoktur. Hastalandırıcılığında endotoksin rol oynar ve endotoksik etkiden LOS sorumludur. LOS, kapsül ve dış membran proteinleri en önemli virulans faktörleridir. Virulans faktörlerine ilave olarak yüksek düzeyde faz ve antijenik değişim ile sonlanan genetik mekanizmaları ile gerek doğal, gerekse kazanılmış immün yanıttan kaçmayı ve insan bağışık yanıtının üstesinden gelmeyi başarabilirler. Bu özellikleri ile meningokoklar ayrıcalıkları olan özel bakterilerdir (2, 4).

Kapsül

N.meningitidis'in polisakkarid yapısındaki kapsülü en önemli virulans faktörlerinden birisidir. Kapsül ekspresyonu, patogenezde anahtar rol oynar. Taşıyıcılardan izole edilen suşlar kapsüllü ya da kapsülsüz olabilir ancak invazif hastalığı olanlardan izole edilen meningokoklar hemen daima kapsüllüdür. Kapsül, bakterinin yaşamını sürdürmesine yardımcı olur. Antikorlardan, fagositik hücrelerden onu korur. Kompleman aracılı lizisi ve opsonizasyonu engeller. Meningokok aşı çalışmalarının başlangıcı ve temel yaklaşım prensipleri de, mukozal ve humoral immünitenin primer hedefi olan kapsül polisakkaridinin saflaştırılarak kullanılmasına dayanır (2, 6).

Meningokoklar, kapsül polisakkaridinin immünojenik özgüllüğüne -antijenik farklılıklarına göre serogruplandırılırlar. Onüç serogrup (MenA,B,C,D,H, I,K,L,W135,X,Y,Z,29E) tanımlanmıştır. Beşi (Men A, B, C, W135 ve Y) insanda sık, ikisi (Men X ve Z) ise daha seyrek olarak hastalık yapar (4).

Men A kapsülü ,α1→6 *N* asetil mannozamin-1- fosfat; Men X kapsülü, α1→ 4 *N* asetil glukozamin -1 fosfat polimeridir. Serogrup A ve X hariç, invazif hastalıkla ilgisi olan diğer meningokokların (B, C, Y, W135) kapsüler polisakkaridi, sialik asit (*N*-acetylneuraminic acid) derivelerinden oluşur. Serogrup Y sialik asit ve D-glukozun; serogrup W135 sialik asit ve D-galaktozun tekrarlayan ünitelerinden oluşmuştur. Sialik asit, faktör H'nin C3b'ye bağlanmasına neden olarak, alternatif kompleman sisteminin aktivasyonu için gerekli olan faktör B - C3b bağlanmasını engeller. Meningokok böylece, alternatif kompleman sisteminin etkisinden de kendisini korumuş olur. Sialik asit deriveleri, organizmaya antifagositik özellik kazandırır, meningokokun dolaşımda veya santral sinir sisteminde yaşamını sürdürmesine katkıda bulunur. Men B ve Men C kapsülü, sialik asit homopolimerleridir. Ancak, ikisi arasında kritik değeri olan önemli bir fark vardır: Serogrup C, genellikle 'de-O acetyl' formundadır ve asetil nöro minik asit α2→ 9 şeklinde bağlıdır. Buna karşın, serogrup B kapsülü, α2→8 *N*-asetil nöro minik asit yapısındadır ve bu molekül yapısal ve antijenik olarak insan fötal ve yetişkin nöral ve ekstra nöral dokularında bulunan nöral hücre adezyon molekülünün polisialosil glikopeptidleri ile benzerlik gösterir. Bu moleküler benzerlikten dolayı, insan organizması, serogrup B meningokok kapsülünü kendisine yabancı olarak görmez. Meningokoklar, moleküler taklit özellikleri ile bu şekilde insan immün sisteminden kaçarlar. Serogrup B kapsülü immünojen olma-

dığından, polisakkarid ve polisakkarid–protein konjuge meningokok aşılarının yapısında bulunmamaktadır. Tüm invazif meningokok suşlarına karşı bağışık yanıt sağlayabilmek için, 'evrensel antijen' arayışı ile *N.meningitidis*'in diğer hücre yapı taşlarına yönelik araştırmalar aşı endüstrisinin ana konuları arasında yer almaktadır (1-7).

Meningokok kapsül polisakkarid sentez lokusunun genetik organizasyonu üç bölgeden oluşmuştur. A bölgesi, sialik asit sentezi ve sialik asit polimerinin uzamasında rol alan proteinleri kodlar. Bu bölgenin ilk üç geni (*synA-C*) sialik asit kapsül eksprese eden serogruplar arasında ileri derecede homologtur. Kapsül polimerazı kodlayan gen (*synD*) ise serogrup spesifiktir. Kapsül antijenik yapısındaki değişim (kapsül switching: değiş-tokuş), sialik asit özgüllüğünden sorumlu genin allelik replasmanı sonucu oluşmaktadır. Meningokoklar, genetik madde değişimi sonucunda kapsül antijenik özelliği dolayısı ile serogrup değişimine uğrayabilmektedirler. Transformasyon sonucu kapsül biyosentez genlerinin allelik değişimine bağlı olarak oluşan kapsül değiş-tokuşu meningokokların insan bağışık yanıtının etkisinden kaçışlarına bir örnektir. Bu nedenledir ki, aşılama ile tüm invazif serogrupları kapsayan bir bağışıklık sağlanması hedeflenmektedir (7, 8). MenC konjugat aşılarının kullanımından sonra korkulan gerçekleşmemiş, diğer serogruplarla oluşan meningokok hastalıklarında anlamlı bir artış gözlenmemiştir (9), ancak tüm *N.meningitidis* suşlarına karşı bağışıklama sağlayamayan aşılar için meningokok popülasyonunda olası 'kapsül değişimi' potansiyel bir kaygıdır.

Lipooligosakkarid (LOS)

Hücre duvarında yer alan diğer major antijendir. Meningokokların dış membranında, diğer gram negatif bakterilerin karakteristiği olan uzun O antijen somatik polisakkarid yan zincirleri mevcut değildir. Bu nedenle meningokok hücre yapısında, lipopolisakkarid yerine, LOS terimi kullanılmaktadır. Lipid A ve 3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid ve heptoz bileşimindedir. Terminal lacto-*N*-neotetrose kısımları endojen 2-3 sialytransferase substratıdır. Lipid A, meningokokal endotoksinin biyolojik aktivitesinden ve toksisitesinden sorumludur. Meningokokal lipid A, piranazol *N* –asetil glukozamin disakkaridlerinden oluşmuştur. LOS ile LPS bağlayan protein (LBP) ve TLR4 arasındaki etkileşim sonucunda immün sistem aktive olur. Proinflamasyon mediatörleri ve sitokinlerin salınımı tetiklenir. Meningokok-

sik sepsisin ciddiyeti ve derecesi dolaşımdaki menigokokkal LOS düzeyi ile paralellik gösterir. Buna karşın, LOS içermeyen mutant suşların da az da olsa sitokinleri indüklediği, söz konusu LOS'dan bağımsız inflamatuvar yanıtta TLR2'nin yer aldığı belirtilmiştir (2, 7).

LOS antijenleri, tipe özel antijeniteden sorumludur ve meningokoklar LOS'un, yapısal ve antijenik farklılıklarına göre L1…L13 şeklinde 13 immünotipe ayrılırlar. *N meningitidis*, eş zamanlı olarak birden fazla LOS zinciri eksprese edebilir. Invazif hastalığa neden olan ve taşıyıcılardan izole edilen suşların immünotiplendirme çalışmaları sonucunda, taşıyıcı izolatların L1 ve L8; invazif izolatların ise uzun alfa zincir içeren LOS eksprese ettiği saptanmıştır. Bunların da yaklaşık üçte ikisi L3 immünotipi, geri kalan ise L2 ve L4 immünotipleridir (2, 10-11).

LOS antikorlarının bakterisidal olmasından ve serogrup B OMV ile aşılananlarda anti-LPS antikorlarının saptanmasından dolayı, tüm suşlara karşı çapraz koruyucu antikor oluşturabileceği hipotezi ile LOS antijeni ile de aşı araştırmalarında çalışılmaktadır (5).

Pili

Meningokokların, sitoplazma zarından dış zara değin uzanan pilileri vardır. Gonokoklardan farklı olarak, pilisi olan meningokoklar besiyerlerinde özgül tipte koloni oluşturmazlar (2, 3). Pili, "pilin" adı verilen 15-20 kDa ağırlığında binlerce sayıda, polimerize, sıralanmış alt birim proteinlerinden oluşmuştur. Pili, eritrositler hariç tüm hücrelerimizde ifade edilen membran ko-faktör protein CD46'ya bağlanır. Bakteri, nazofarinksin siliasız kolumnar epitel hücrelerine pilileri ile sıkıca tutunur. Meningokok ile epitel hücreleri arasındaki temas en uygun adezyonla sonuçlanır ve bakteri transkripsiyonal kontrol edici protein sentezi (CrgA) tetiklenir. Pili ve kapsül ekspresyonu düzenlenir. Genetik madde aktarımı sonucunda *pilC* ve *pilE'*de olan değişimler, meningokokların epitele tutunmasını yönlendirir. Pili aynı zamanda hücreler arası iletişimde ve eksojen DNA'nın transformasyonunda rol oynar. En önemli pilin olan PilE proteini, korunmuş N-terminal ve değişken C-terminal bölgelerinden oluşmuştur. C-terminal lokus, pilinin antijenisitesini belirler. Pilin proteininin yüksek oranda hidrofobik amino asit içeren amino uç bölgesi korunma özelliğine sahiptir ancak, karboksil ucunda yer alan amino asit dizisi yüksek değişkenlik gösterir. Molekülün diğer kısmı, konak hücreye tutunmada rol oynarken, karboksil ucu bağışık yanıtta çok

önemlidir. Şöyle ki, karboksil uç kısmı, glikozillenebilir ve fosforillenebilir. Değişken bölge, sessiz Pil S lokuslarından tek taraflı olarak, PilE ekspresyon lokusuna DNA transferi sonucunda oluşmuştur. Gen konversiyonu sonucunda bu bölge antijenik özellikleri değişir. Bakteri popülasyonunda rekombinant varyantların varlığı, farklı suşlar arasında genetik değişim ile kontrol altındadır (8, 12, 13).

Porin proteinleri (Por)

Önceki yıllarda protein I olarak adlandırılan Porin proteinleri, ısıya dirençli, 34-36 kDa ağırlığında sınıf 1(PorA) ve sınıf 2/3 (PorB) major dış membran proteinlerdir. Bunlar, küçük moleküllerin hücre içine ve girişini ve periplazmik bölgeye atık ürünlerin çıkışını sağlayan porları meydana getiren dış membran proteinleridir. *Neisseria meningitidis* suşunda ya sınıf 2 ya da sınıf 3 antijeni bulunur, ikisi birden aynı suşta bulunmaz. Sınıf 2/3 proteinleri serotip özgüllüğünden sorumludur. Eğer sınıf 1 veya 5 antijeni eksprese ediyor ise, bu özellik serosubtip tanımlamasında kullanılır (4, 6).

Meningokokların konakta kommensal olarak yaşayabilmesinde, bakterisidal antikordan kaçış çok önemlidir ve PorA bakterisidal antikorlardan kaçışı kontrol eder. Yapısal olarak yedi membran lupu olan transmembran bir proteindir. Luplardan ikisi (VR1 ve VR2), yüksek düzeyde antijenik değişiklikten sorumludur (14). OMV aşısı ile bağışıklama sonrası OMP' lere karşı antikor yanıtı saptanmış ve aşıların esas olarak serosubtipe özel immunite sağladıkları dolayısı ile temel immunojenin PorA olduğu belirtilmiştir (15).

Por B,ikinci en yaygın OMP'dir. İnfeksiyon sırasında konak mitokondriyal ATP'yi hedef alır, non-kovalan olarak bağlanır. Direkt olarak voltaj bağımlı anyon kanal (VBAC) ile VDAC'nin antiapopitotik protein ile etkileşimine benzer şekilde etkileşime girer. Konak hücreyi apopitozisten korur. Diğer taraftan kuvvetli bir B hücre mitojenidir. CD40 ile sinerjistik etki göstererek B hücre proliferasyonu ve antikor yapımı üzerine etki eder. TLR2' nin porB'yi tanıdığı gösterilmiştir (13, 16).

Meningokoklar, PorB proteininin immunolojik özelliklerine göre 20 serotipe; PorA proteinlerinin antijenik farklılıklarına göre 10 serosubtipe ayrılırlar. Epidemik veya endemik menenjite neden olabildiklerinden, salgınları kontrol altına alabilmek için patojen klonun izinin bölgesel ve global olarak sürülebilmesi son derece önemlidir. *N.meningitidis*'in antijenik zenginliği ve değişkenliğinden dolayı sadece tür düzeyinde tanımlama ve serogruplan-

dırma yeterli değildir. Serotip, serosubtip ve immünotiplendirme yapılmalıdır (2,11). Meningokoklar,kapsül polisakkaridi, Por B , Por A, LOS antijenik farklılıklarına göre sırası ile serogrup, serotip, serosubtip, immünotiplere ayrılmaktadır. C:2b:P1.3;P5.2;L3,7 suşunun kimlik tanımı şu şekildedir: Serogrup C, serotip b sınıf 2 protein, serotip 3 sınıf 1 protein, serotip 2 sınıf 5 protein ve LOS tip 3 ve 7 (4). Ancak, meningokokların dış membran proteinlerinde antijenik çeşitliliği ve değişkenliğinden, kapsül değişiminden dolayı, serolojik temelli gruplandırma yeterli olmaz. İzoenzim elektroforez tipleme yöntemi ile klonal gruplama yapılır (ET) .ET grupları daha sonra klonal subgruplara bölünür. Günümüzde, genetik olarak ilişkili suşların tanımlamasında, örnek verecek olursak, genomunun iki değişken bölgesi PorA ve FetA proteinlerinin hedef olarak kullanıldığı MLST (Multilocus Sequence Typing: Çok lokuslu sekans tiplendirme) gibi DNA bazlı yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (10, 12).

Opa proteinleri

Önceki yıllarda Protein II olarak tanımlanan major hücre zarı yapı taşlarıdır. İlk kez Swanson J (17) tarafından doğal gonokok infeksiyonları sırasında *N.gonorrhoeae*'de gösterilmiş ve besiyerinde üreyen gonokok kolonilerde opak fenotipten sorumlu bulunduklarından 'opacity ilişkili proteinler: opa' olarak adlandırılmışlardır. *Opa* geni tarafından kodlanan opa proteinleri, epitel ve endotel hücrelerine sıkıca bağlanmaya aracılık eden; hücreden hücreye sinyal iletiminde ve immün sistem ile etkileşimde rolü olan, ısıysa duyarlı, 24-28 kDa ağırlığında sınıf 5 dış membran proteinidir (1, 3).

Opa proteinlerinin hedef molekülleri CEACAM (karsinoembriyojenik antijen ile ilişkili hücre adezyon kuvvet molekülleri) veya HSPG'dir (heparan sülfat protoglikanlar) ve bu özelliklerine göre opa_{CAE} tip protein ya da opa_{HS} tip protein olarak tanımlanırlar. İmmun etkileşimlerin çoğu CEACAM ailesinin üyelerine bağlanma ile kontrol edilir. CEACAM ekspresyonu inflamasyon sırasında artar. Opa varyantları, mukozal yüzeylerde endotel hücresi, immün sistem hücreleri nötrofil, T ve B lenfositlerindeki CEACAM farklı reseptörlerine bağlanma yeteneğindedirler. T lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonunu, B hücresi antikor yapımını, doğal bağışık yanıtı tetiklerler. Opa proteinleri ile immünizasyon sonrası, bakterisidal antikor yanıtının arttığı gösterilmiştir. Opa proteinlerinin reseptör tropizmi gösterdiği ikinci grup olan HSPG molekülleri ile etkileşim, kolonizasyon yeteneklerini arttı-

rır. Meningokokların insan nazofarnksinde geçici ya da kalıcı kolonizasyon yapabilmeleri, ortama uyum ve immün sistemin etkilerinden kaçabilme mekanizmalarına borçludurlar. Bu bağlamda *Opa* genlerinde olan antijenik değişikliklerin katkısı çoktur. *N.meningitidis*'de dört *opa* geni bulunmaktadır. *Opa* genlerinde olan genetik değişimin mekanizmalarını şu şekilde özetleyebiliriz: 1-tüm veya 2- kısmi intragenomik rekombinasyon; 3- tüm veya 4-kısmi intergenomik rekombinasyon; 5- mutasyon (13, 18, 19).

Opc

Meningokokların , SSS endotel hücrelerine adezyon ve invazyonunda rolü olan klas 5 OMP'dir. Vitronektin ve fibronektine bağlanarak kan-beyin bariyerinde endotel hücrelerinin etkilenmesini destekler, meningokoksik menenjit patogenezinde rol oynar. Ayrıca, HSPG reseptörlerine bağlanarak epitel hücreleri ile de ilişki kurduğu gösterilmiştir. Meningokokların yaşamında kompleman sisteminin etkisinden kaçabilme çok önemlidir. Opc, kompleman aracılı lizisi inhibe eder. Serum bakterisidal aktivitenin kontrolünde rol oynar (13, 20).

Msf (Meningococcal surface fibril)

Meningokokların vitronektine bağlanabilmeleri yaşam döngülerinde önemli bir stratejidir. Yakın zamanda, vitronektin ile ilişkiye giren yeni bir adezin daha tanımlanmıştır: Msf. Msf, opa gibi aktive vitronektine bağlanır ve kompleman sisteminde terminal yolu inhibe eder (21).

RmpM (reduction modifiable protein)

Önceleri Protein III olarak tanımlanan 30-31 kDa ağırlığında Klas 4 OMP'dir. Dış membran porinleri ile ilişki halindedir. Ayrıca, laktoferrin reseptörü LbpA (lactoferrin bindinp protein A), transferin reseptörü TbpA (transsferrin binding protein A) ve sederefor reseptörü FrbB (ferric binding protein) ile de ilişki kurarak söz konusu demir regülasyon proteinlerinin oligomerik formda stabilizasyonlarını sağlar (5, 22).

NhhA (Neisseria hia / hsf homologue)

H.influenzae Hsf ve Hia adezinleri ile olan sekans benzerliğinden dolayı NhhA olarak adlandırılmıştır. Bakteriyel adezyonda rolü olan trimerik ototransporterdır. Invazif suşların çoğunda eksprese edilir (23).

NadA (Neisseria adhesin A)

Meningokok genomunun sekansının ardından, aşı araştırmalarına kaynak olabilecek çok sayıda yeni protein saptanmış olup, NadA da 'oligomeric coil adezin '(oca) olarak adlandırılan yeni bir ailenin üyesi, ısıya dirençli, oligomerik proteindir. N-terminal globular domaini ile hücre reseptörlerine bağlanır, adezyonda rol oynar. Invazif suşların yarısında, dört hipervirulan kökenin üçünde mevcut olduğunun gösterilmesi, *nadA* gen bölgesinin antijenik olarak ileri derecede, korunmuş olması, bakterisidal antikor yanıtına neden olması NadA'yı aşı için iyi bir aday durumuna getiren özelliklerdir (2, 24). Nitekim "reverse (ters) vaccinology" genomik aşı teknolojisinin ürünü olan ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından 2013 yılında ruhsatlanan, 4CMenB (Novartis) aşısında immünojen olarak NHBA, fHbp ve NadA antijenleri kullanılmıştır (25).

NHBA (Neisserial heparin binding antigen) : GNA_{2132} (genome derived Neisseria antigen 2132)

Reverse (ters) vaksinoloji yöntemi ile tanımlanmış ve 4CMenB (Novartis) aşısında bulunan bir diğer meningokok yüzey lipoproteinidir. Tüm suşlarda gösterilmiş olup, korunmuş C terminal bölgesi ile meningokok suşlarına karşı çapraz bakterisidal aktiviteyi indükler. Arjininden zengin kısmı ile heparin bağlanmasını sağladığı ve faktörH (fH) ve diğer kompleman komponentleri ile olan etkileşimi kontrol ettiği gösterilmiştir (25, 26).

fHbp (Factor H binding protein)

İnsan fH'yi bağlayarak hücre yüzeyinde kompleman aktivasyonunun kontrolünde rolü olduğu gösterilen ve 4CMenB (Novartis) aşısında bulunan bakterisidal yüzey lipoproteinidir (25).

NspA (Neisserial surface protein A)

Tüm meningokok serogruplarının %99,2 sinde gösterilen membran proteinidir. Yüzde 97 gibi yüksek bir homoloji oranı ile ileri derecede korunmuş olması ve deney hayvanlarında immünojen olarak verildiğinde koruyucu antikor yanıtı elde edilmesinden dolayı aşı için umut vaat eden bir antijen olabileceği ön görülmüştür. Ancak Moe ve ark. (27), serogrup B suşlarının – tümünde *nspA* geni olmasına karşın -% 35'inin antirekombinant NspA antikoru ile bağlanmadığını göstermişler ve serogrup B meningokoklarda, *nspA*

gen ekspresyonunun suş farklılığı göstermesinden dolayı NspA antijeninin bağışıklamada tek başına yeterli olmayacağını vurgulamışlardır.

App (Adhesion penetration protein)

Adezyon ve bakteri-bakteri kümeleşiminde rolü olan bir ototransporterdır. Ayrıca otokatalitik serin proteaz aktivitesi ile IgA1 proteaz aktivitesine benzer bir şekilde fonksiyon gösterir (28).

Demir regülasyon proteinleri

Meningokoklar, gerek kolonizasyon gerekse hastalık oluşturabilmek için, hücre içi çoğalabilmek için demire gereksinim duyarlar. Demir kaynağı olarak transferrin, laktoferrin, hemoglobin ve haptoglobin-hemoglobin kullanırlar. Gerekli durumlarda demir alımı için çok sayıda protein eksprese ederler. Bunların çoğu dış membranda yer alan reseptörlerdir (22, 29).

TbpAB (Transferrin binding protein AB) : Önceleri Tbp1 ve Tbp2 olarak adlandırılan bu proteinler transferrin reseptörleridir.

LbpA B (Lactoferrin binding protein AB): Önceleri IroA ve IroB olarak adlandırılan laktoferrin reseptörleridir. TbpAB ve LbpAB, sadece insan transferrin ve laktoferrinine özeldir.

HmbR: Lipoprotein yapıda, hemoglobin reseptörüdür.

HpuAB: Hemoglobin, haptoglobin, hemoglobin-haptoglobin komplekslerini bağlayan membran proteinidir.

Fbp (Ferric binding protein): İnsan transferrininden demirin kazanılmasında rolü olan, periplazmik transport proteindir.

FetA: Bakterisidal antikor yanıtı sağladığından aşı araştırmalarında immunojen olarak kullanılan, siderefor reseptör proteinidir.

IgA1 proteaz

Meningokoklar, epitele tutunmak ve sonrasında dolaşıma geçebilmek için sIgA'in etkisinden korunmaya çalışırlar. IgA1 proteaz aktiviteleri ile sIgA1'in prolinden zengin 'menteşe' bölgesine bağlanarak Fc ve Fab kısımlarını parçalarlar. İnsan organizmasının özellikle mukozal immunite ile kendini korumasına yönelik en önemli silahını böylece etkisiz hale getirirler. IgA1 proteaz immünojendir. Dolayısı ile taşıyıcılarda ve hastalık geçirenlerde IgA proteaza karşı antikor yanıtı gelişir (2, 3).

Meningokok genomu

Günümüzde meningokok genomunun sekans analizi yapılmıştır (30). *N.meningitidis* genomu göreceli olarak küçüktür, ancak son derece dinamiktir. Örnek verecek olursak, *N.meningitidis* serogrupA Z2491 suşunun genom boyutu 2.2 megabaz olup 2065 gen içermektedir. 4.6 megabaz boyutunda 4288 gen içeren *E.coli* K12 suşunda faz ve antijen değişiminden sorumlu genetik adaptasyon gen sayısı 10'un altında iken, meningokokun küçük genomunda bu sayı yaklaşık olarak 100'dür. Bu da genomun dinamikliğinin bir göstergesidir. Meningokokların evriminde, gelişiminde, DNA kazanımı veya kaybı sonucunda genom değişikliği ve fenotip çeşitliliği çok önemlidir. Doğal bağışık yanıt ya da aşılama sonrası gelişen bağışık yanıttan kaçışı sağlayan dinamik biyolojileri vardır. Gen ve protein ekspresyonundaki değişimler, transkriptomik ve proteomik gibi post-genomik teknolojiler ile izlenebilmektedir (31). Faz değişimi; kromozomal rearrangment, transformasyon, mobil elementlerin transpozisyonu, horizontal gen transferi, rekombinasyon mekanizmaları ile genetik özelliklerinde değişiklik yaparak virulans, antibiyotik direnci, biyolojik farklılık ile tek konak olduğu insanda kommensal olarak yaşamını sürdürürken konak ve çevre koşullarının da katkıları ile invazif ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Genetik hareketlilikten sıklıkla *siaD, porA, opa, pilE, nadA* faz değişim genleri sorumlu olup; söz konusu genlerde olan değişim sırasıyla kapsül, dış membran proteini, opasite protein, pili, adezin fenotiplerinde değişiklikler ile sonuçlanmaktadır. Bu genlerde mutasyon, DNA horizontal transferi ve rekombinasyona göre çok daha az sıklıkta gerçekleşmektedir (2, 12, 13).

Genetik değişiklik, maalesef meningokokların antibiyotik duyarlık özelliklerine de yansımıştır. İlk kez 1970 yılında taşıyıcılardan, daha sonra 1985 yılında hastadan izole edilen suşlarda *N.meningitidis* hücre duvarında penisilin bağlayıcı proteinlerde (PBP2) olan değişim sonucunda penisilin duyarlığında azalma saptanmıştır. Moleküler araştırmalar ile, PenA *transpeptidaz* bölgesinin 504, 510, 515, 541, 566 aminoasitlerinde polimorfizm gösterilmiştir. *PenA g*en nükleotid sekanslarındaki dolayısı ile PBP2'deki değişim, kommensal *Neisseria* türlerinden *N.meningitidis'*e rekombinasyon ile genetik madde transferi sonucu gerçekleşmiştir (32). RNA polimerazın β-subünitesini kodlayan geninde (*rpoβ*) nokta mutasyon sonucu rifampine direnç gelişen suşlar saptanmıştır (33). Siprofloksasin direnci saptanan se-

rogrup B meningokok suşlarında, direncin mekanizması DNA giraz subunit A (*gyrA*)'yı kodlayan genin 91I pozisyonundaki mutasyondur. GyrA'da T91I değişimine ek olarak, T173A mutasyonunun da dirence katkıda bulunduğu belirtilmiştir (34).

KAYNAKLAR

1. Pace D, Pollard. A. J.Meningococcal disease: Clinical presentation and sequele. Vaccine (2012); 305: 3-9.
2. Stephens D.Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium Neisseria meningitidis.Vaccine (2009); 275: 871-7.
3. Neisseria species and Moraxella catarrhalis. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed.Editors:W Winn, S Allen,W Janda, E Koneman, G Procop, P Schereckenberger, G Woods. Lippincott Williams and Wilkins ABD (2006): 566-622.
4. Elias J, Frosch M,Vogel U. Neisseria. Manual of Clinical Microbiology, Eds: J Versalovic, KC Carroll, G Funke, JH Jorgensen, ML Landry, DW Warnock. ASM Press ABD (2011): 559-73.
5. Morley SL, Pollard AJ. Vaccine prevention of meningococcal disease, coming soon? Vaccine (2002); 20: 66-87.
6. Neisseriae. Tıbbi Mikrobiyoloji. Jawetz, Melnick ve Adelberg. Çeviri Ed. Yenen O. Ş. Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 296-305.
7. Chang Q, Ttzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. Clinical Epidemiology (2012); 4: 237-45.
8. Taha MK, Deghmane A, Antignac A, et al. The duality of virulence and transmissibility in Neisseria meningitidis.Trends in Microbiology (2002); 10: 376-82.
9. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. J Med Microbiol (2002); 51: 717-22.
10. Schouls LM, Ende A, Damen M, Pol I. Multiple-locus variable- number tandem repeat analysis of Neisseria meningitidis yields grouping similar to those obtained by multilocus sequence typing. J Clin Microbiol (2006); 44: 1509-18.
11. Scholten RJ, Kuipers B,Valkenburg HA. Lipo-oligosaccharide immunotyping of Neisseria meningitidis by a whole–cell ELISA with monoclonal antibodies. J Med Microbiol (1994); 41:236-43.

12. Davidsen T, Tonjum T. Meningococcal genome dynamics. Nature Reviews Microbiology (2006); 4: 11-22.

13. Bagnoli F, Rappuoli R. Mechanisms of pathogenesis and prevention of meningococcal disease. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms (2006); 3: 273-8.

14. Tauseff I, Bayliss CD. Phase variation of PorA, a major outer membrane protein, mediates escape of bactericidal antibodies by Neisseria meningitidis. Infect Immun Feb 2013,e pub doi.10.1128/IAI .01358-12.

15. Milagres LG, Gorla MC, Sacchi CT, Rodrigues MM. Specificiy of bactericidal antibody response to serogroup B meningococcal strains in Brazilian children after immunization with outer membrane vaccine.Infect Immun (1998); 66: 4755-61.

16. Massari P, Ho Y, Wetzler LM. Neisseria meningitidis porin porB interacts with mitochondria and protects cells from apoptosis. Proc Nati Acad Sci USA (2000); 97: 9070-75.

17. Swanson J.Studies on gonococcus infection.XII.Colony color and opacity variants of gonococci. Infect Immun (1978); 19: 320-31.

18. Sadarangani M, Pollard AJ, Gray-Owen SD. Opa proteins and CEACAMs: pathway of immune engagement for pathogenic Neisseria. FEMS Microbiol Rev (2011); 35: 498-514.

19. Hauck CR, Meyer TF. Small talk: Opa proteins as mediators of Neisseria –host-cell communication. Current Opinion in Microbiology (2003); 6: 43-9.

20. Hubert K, Pawlik MC, Claus H. et al. Opc expression, LPS immunotype switch and pilin conversion contribute to serum resistance of unencapsulated meningococci. PLoS One 7: e4513,2012.

21. Griffiths NJ, Hill Dj, Borodina E. et al. Meningococcal surface fibril (Msf) binds to activated vitronektin and inhibits the terminal complement pathway to increase serum resistance. Mol Microbiol (2011); 82: 1129-49.

22. Prinz T, Tommasen J. Association of iron-regulated outer membran proteins of Neisseria meningitidis with RmpM (class 4) protein. FEMS Microbiol lett. (2000); 183:49-53.

23. Scarselli M, Serruto D, Montanari P. et al. Neisseria meningitidis NhhA is a multifunctional trimeric autotransporter adhesin. Molecular Microbiology (2006); 61: 631-44.

24. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B. et al. NadA, a novel vaccine candidate of Neisseria meningitidis. JEM (2002); 195:1445-1454.

25. Toneatto D, Ismaili S, Yoma E. et al. The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans. Hum Vaccin (2011); 7:646-53.

26. Esposito V, Musi V, Chiara C. Structure of the C-terminal domain of Neisseria Heparin Binding Antigen (NHBA), one of the main antigens of a novel vaccine against Neisseria meningitidis. Biol Chem (2011); 286: 41767-75.

27. Moe GR, Tan S, Granoff DM. Differences in surface expression of Nsp A among Neisseria meningitidis group B strains. Infect Immun (1999); 67: 5664-75.

28. Serruto D, Adu-Bobie J, Scarselli M. et al. Neisseria meningitidis App, with a new adhesin with autocatalytic serine protease activity. Mol Microbiolm (2003); 48: 323-34.

29. Perkins BD, Griffin MR, Stojilikovic I. Iron transport systems in N.meningitidis. Microbiol Mol Biol Rev (2004); 68: 154-171.

30. Parkhill J, Achtman M James KD. et al. Complete DNA sequence of a serogroup A strain of Neisseria meningitidis Z2491. Nature (2000); 404:502-6.

31. Bernardini G, Braconi D, Lusini P, Santucci A. Post-genomics of Neisseria meningitidis : an update. Expert Rev Proteomics (2011); 8:803-11.

32. Taha M, Vazquez JA, Hong E, et al.Target gene sequencing to characterize the penicilin G susceptibilty of Neisseria meningitidis. Antimicrob Agents Chemother (2007); 51: 2784-92.

33. Rainbow J, Cebelinski E, Bartkus J, et al. Rifampin-resistance meningococcal disease. Emerg Infect Dis (2005); 11: 977-9.

34. Castanheira M, Deshpande LM, Jones RN, Farrell DJ. Evaluation of quinolone resistance-determining region mutations and efflux pump expression in Neisseria meningitidis resistant to fluoroquinolones. Diagn Microbiol Infect (2012); 72: 263-6.

2 MENİNGOKOK TARİHÇESİ

Dr. Metehan ÖZEN, Dr. Nagehan ASLAN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta

Meningokok, tarih boyunca dünya çapında tekrarlayan salgınlara yol açan ve en çok korku yaratan enfeksiyonlardan biri olmuştur. Meningokok hastalığı asemptomatik taşıyıcılıktan, gizli bakteremiye; sepsisten, hızla ilerleyen ve doku kaybı ile karakterize olan meningokoksemiye yol açan geniş bir spektruma sahiptir. Bulaştırıcılığının yüksek düzeyde olmasına bağlı olarak yakın çevresinde, özellikle kreş ve okullarda salgınlara yol açması nedeniyle günümüzde de en çok korkulan bulaşıcı hastalık olmaya devam etmektedir.

Tarihte ilk meningokok benzeri hastalığın tanımlanması hemen 16. yüzyıl öncesi zamana rastlamaktadır. Ancak klinik tablonun ayrıntılı olarak tarif edildiği meningokok hastalığı ise ilk olarak 1805 yılında Cenova'nın Eaux-Vives bölgesinde 33 kişinin ölümüne yol açan bir salgın sonrasında Gaspard Vieusseux tarafından anlatılmıştır (1). Bu yazısında Vieusseux "1805 İlkbaharını Kasıp Kavuran Hastalık" başlığını kullanmış ve şöyle devam etmiştir: *Aniden başlıyordu ve insanın gücünü tamamen tüketiyordu: yüz soluk, nabız halsiz kalıyordu. Ani bir baş ağrısı özellikle alın üzerinde kendini gösterirken hastaların kalbi ağrıyordu ve sonra yeşil kusuyorlar, ense sertliği beliriyor ve bebeklerde havaleler gözleniyordu. Ölümcül vakalarda önce bilinç kaybı gelişiyordu. Hastalığın seyri çok hızlıydı: ya kurtuluş ya ölüm. Yirmidört saat içinde ölen hastaların çoğunun vücudu önce morumsu lekeler ile kaplanıyordu.*

1806 yılında Amerikalı doktorlar Elias Mann ve Lothario Danielson ülkelerindeki ilk meningokokal hastalığın bildirimini yapmışlardır (2). Daha sonra 19. yüzyılın büyük kısmında, salgın şeklindeki vakalarda meningokok hastalığı tanımlanmıştır. Çoğu salgın askeriye ile ilişkilidir. Bu antibiyotik öncesi dönemde hastalığın mortalitesi %70 üzerinde idi. Döküntüsü ve ateşi bir hafta civarında sebat eden ve sonunda ölümle sonuçlanan çok sayıda hasta vardı. Yeterince yaşayabilen hastalarda büyük olasılıkla tam ya da kısmi bağışıklık cevabı oluşuyordu. Buna rağmen enfeksiyon kontrol altına alınsa bile beyin hasarı ciddi ve yaşam olasılığı çok düşüktü.

İlk olarak 1884 senesinde Marchiavafa ve Celli isimli İtalyan patologlar beyin omurilik sıvısı örneğinde hücre içi oval bir mikrokok tanımlamışlardır (3). Bununla birlikte 1887 yılında Anton Weichselbaum bakteriyel menenjitli 8 hastanın altısının beyin-omurilik sıvısı örneğinde meningokok hastalığına neden olan bakteriyi tanımlamış, *Neisseria intracellularis* ismini vermiştir (4). Geriye kalan 2 hastada ise bir pnömokok türü üretilmiştir.

Alman mikrobiyolog Jaeger Stuttgart'taki bir askeri salgında fatal seyreden vakalardan yola çıkarak bu teoriye itiraz etmiş ve hastalığın etkeninin büyük olasılıkla bir streptokok olan intraselüler zincirli bir kok olduğunun iddia etmiştir. Ancak çok geçmeden Weichselbaum'un *Neisseria intracellularis* ismini verdiği mikro-organizma meningokokal menenjitin gerçek etkeni olarak tanınmış ve onaylanmıştır. Bugün gelinen noktada bizler menenjite neden olabilen birçok mikroorganizma olduğunu biliyoruz. Belki de Dr. Jaeger benzer klinik tabloya sahip bir hastadan pnömokok izole etti ya da eski mikrobiyologlar için kültürü temiz tutmak büyük bir sorun olduğundan dolayı kültürü kontamine olmuştu.

Menenjit belirtileri ilk kez yarı Rus yarı Alman doktor Vladimir Mikhailovich Kernig (1840-1917) tarafından tarif edildi. Kernig tıp doktoru unvanını aldıktan sonra ilk olarak St. Petersburg'da bulunan Obuchow Hastanesi'nde görev yaptı. Daha sonra "Empress Marie's Institution" isimli sağır ve dilsizler okulunda eğitmenlik yaptıktan sonra Obuchow Kadın-Doğum Hastanesi'nde 1890 yılından 1. Dünya Savaşı'na kadar başhekimlik görevini sürdürdü (5). İlk kez 1882 yılında "St. Petersburg Medizinische Wochenschrift" isimli dergide Almanca olarak menenjit hastalarının bulgularını ve muayene için önerilerini yayımladı (6).

Dura mesafesine girmek için ilk teknik İngiliz hekim Walter Essex Wynter tarafından tanımlanmıştır. Kendisi 1889 yılında tüberküloz menenjitli 4 hastada ilkel bir kanül ile dura mesafesine girmiştir. Temel amaç artmış kafa içi basıncın tanısından çok tedavisi idi (7). İlk lomber ponksiyon uygulama tecrübesini bir kongrede (Wiesbaden - Almanya, 1891) anlatan ise Heinrich Irenaeus Quincke (1842-1922) olmuştur. Bu yöntem sadece tanı için önemli bir adım olmakla kalmamış, intratekal tedavinin yolunu da açan önemli bir gelişme olmuştur. Daha sonra konuyla ilgili bir kitap yayımlayan Dr Quincke, tıp tarihine "Quincke kesisi" adıyla geçen yöntemiyle damga vurmuştur (8).

Lomber ponksiyon yöntemini Amerika'ya taşıyan ise Dr Arthur H. Wentworth olmuştur. Harward Tıp Okulu'nda yaptığı lomber ponksiyon sonuçlarını anlatan bir makaleyi 1893 yılında yayımlamıştır. Bu makalede kontrol grubu olarak sağlam çocuklar da yer aldığından dolayı, yönteme karşı çıkanlar tarafından ağır şekilde suçlanmıştır. Hatta çocukların BOS örneklerini çaldığı vb. suçlamalar yüzünden hakkında dava açılmış ve zorlu bir mücadele sonunda suçsuz olduğu belirlenerek berat etmiştir. Ancak kariyeri ciddi yara aldığı için henüz yeni kurulan John Hopkins Tıp Okulu'na ilk pediatri profesörü olarak atanacakken, kadrosu durdurulmuştur (9).

1894 yılında ise Voelcker isimli bilim adamı meningokoka bağlı adrenal bez kanamasını tanımlamıştır. Bu vaka sunumu günümüzde Waterhouse-Friderichsen sendromu olarak bilinen hastalığın ilk tanımlanışıdır. Ancak adrenal kanama ile seyreden ve kaybedilen hastalar hakkında detaylı olarak İngiliz bilim adamı Rupert Waterhouse (1911) ve Danimarkalı doktor Carl Friderichsen (1918) makaleler yazdığı için, bu sendrom günümüzde bu iki bilim adamının ismiyle bilinmektedir (10, 11). Adrenal kanamanın pek çok sebebi bulunmaktadır ve enfeksiyon nedeni olarak meningokok yalnız değildir (12). Bu nedenle günümüzde bu sendrom, etkeni değil, klinik tabloyu tarif etmektedir. Zaten klinik tabloya ismini veren bilim adamlarının tarif ettiği vakaların meningokok kökenli olmadığı düşünülmektedir. Tarihte ilk kez 1916 yılında Maclagan ve Cooke tarafından bu sendroma meningokokların da sebep olduğu bildirilmiştir (13).

Josef Brudzinski (1874-1917) ise Polonyalı bir pediatrist idi (14). Eğitimini Rusya'da tamamladıktan sonra Almanya'ya pediatrik enfeksiyon alanında öncü bir isim olan Theodor Escherich ile çalışmaya gitti (15). Burada aldığı

eğitim ve disiplin sayesinde Polonya'da Anne Marie Children's Hastanesinin kuruluşunu üstlendi. Ayrıca 1908 yılında "Przeglad Pedyatryczny" isimli bir pediatrik dergi yayımlamaya başladı. 1910 yılında Varşova'da bir çocuk hastanesinin kurulmasını sağladı ve bulaşıcı hastalıkların yayılımını engellemek için ayrı bir poliklinik girişi yaptırdı. İlk kez 1909 yılında "Uber die kontralateralen Reflexe an den unteren Extremitatenbei Kindern" (A New Sign of the Lower Extremities in Meningitis of Children) isimli makalesini yayımladı. Menenjitli hastaların tanısının rahatlıkla konulması amacıyla 4 refleks tanımladı ve bunlardan ikisi günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır (16).

Meningokok hastalığının yayılma mekanizmasını anlamadaki önemli bir gelişme ise 1896 yılında Keifer tarafından boğaz sürüntüsünde bir meningokok izole edilmesi olmuştur. Sadece hastalarda değil aynı zamanda sağlıklı bireylerde de izole edilmesi sebebiyle aşı veya anti-serum çalışmaları başlamıştır. Yeni yüzyılın ik büyük ilerlemesi Alman ve Amerikalı araştırmacılar tarafından meningokok anti-serumunun geliştirilmesi olmuştur. Uygulanan ilk meningokok aşıları bugünün standartlarına göre oldukça basitti. Almanya'da Jochmann ve arkadaşları önce tavşanlardan sonra atlardan antiserum elde etmişler ve önce domuzlar üzerinde çalışıp sonrasında cilt altı uygulama ile başlayıp intratekal uygulamaya kadar uzanan insan klinik çalışmalarına ilerlemişlerdir. 1908 yılında Amerika'da Flexner ve Jobling geniş bir hasta serisinde %25'lik mortalite raporlamışlardır ve neticede bu durum tedavi edilmemiş hastalardaki ölüm oranı ile karşılaştırıldığında dramatik bir gelişme olarak yorumlanmıştır. Serum hastalığı ve sekonder menenjit bu yeni tedavi ile ilgili problemler arasında idi.

Aşılama çalışmaları ve toplum uygulamaları artık başlamıştı. 1912 yılında Amerika'da Sophian ve Black tıp öğrencilerini ve hemşirelerini aşılamak için ısı ile zayıflatılmış aşı kullanmışlardır. 1915 yılında İngiltere'de Salisbury'deki büyük bir salgında Greenwood ilk aşıya benzer ancak polivalan bir aşı suşu kullanmıştır. Aşı %25'inin okul çocuklarının oluşturduğu yaklaşık 40.000 kişiye uygulamıştır. Sonraki yıl 5.000 aşılanmamış çocuk arasında 7 yeni vaka saptanırken aşılanmış çocuklarda hiç hastalanan olmamıştır. Ancak hastalığın atak hızında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. 1917'de bir Amerikan askeri kampında 25.000 kişilik bir popülasyondan 4700 kişiye tam hücreli bir aşı uygulanmıştır. Takip eden 5 aylık period içerisinde tam

aşılanmış grup içerisinde 1 vaka, parsiyel aşılanmış gruptaki 2 vaka, aşılanmamış grupta ise 43 yeni vaka bildirildi. Aşının kısa dönem etkinliği ise % 87 idi (17).

N. meningitidis, sepsisten meningokoksemiye kadar uzanan ve yüksek mortalite ve morbidite oranı ile seyreden geniş bir hastalık spektrumuna sahiptir. Antimikrokribiyal ajanların tanımlanması toplum kaynaklı bakteriyel menenjitin tarihinde en olumlu gelişme idi. 1920'li yıllarda spesifik antiserumların kullanımından önce bakteriyel menenjitli hastaların durumu iç karartıcı seyretmekte idi. Bu yıllarda Boston Çocuk Hastanesinde *Haemophilius influenza* menenjitli 78 hastadan 77'si ölmüştür. Tedavi edilmemiş pnömokok menenjitli hastaların prognozu da aynı derecede kötü idi (18).

Geçtiğimiz yüzyılın ilk on yılında ise tedavi edilmemiş meningokok menenjitleri %75-80'lere varan mortalite oranlarına sahipti. 1913'te Simon Flexner (1863-1946) intratekal at antiserumu ile bakteriyel menenjit tedavisinde bazı başarılar elde ettiğini belgelemiştir. Flexner bu tedavi ile epidemik menenjitli 1300 hastada mortalite oranını %31'e düşürmüştür. 1928-1936 yılları arasında New York'ta Bellevue Hastanesindeki meningokok menenjitli 169 çocuğa uygulanan intratekal antiserum tedavisinde ise sonuç daha olumlu olmuştur ve mortalite oranı %20'lere düşürülmüştür. 1937 yılında Fothergill, *H.influenza*'nın intratekal antiserum ve intravenöz immunglobulin ile kombine tedavisinin 201 çocukta mortaliteyi % 85 azalttığını raporlamıştır (18).

Antibiyotik tedavisi ise 20. yüzyılın başlangıcında Chester Keefer tarafından penisilin kullanımı ve Francois Schwentker tarafından sülfonamidlerin kullanımı ile başlamıştır. 1930'larda sülfonamidlerin kullanılmaya başlanması ile meningokok menenjiti ile ilişkili mortalite %5-15 azalmıştır. 1940'lı yıllardan itibaren ise penisilin meningokok hastalığında ilk tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır (19). İkinci Dünya Savaşı'nın başlarında savaşan ülkelerde tekrar büyük meningokokal hastalık salgınları baş göstermiştir. 1940'ta Birleşik Krallık'ta 2.000 vaka mevcuttu. Kısa süre sonra ise hastalık konusunda tecrübeli olmasına rağmen Amerika'da 18.000 yeni vaka ile hastalıkta ani ve hızlı bir artış olmuştur. Her iki ülkede de bu artış ile askeriye arasında güçlü bir ilişkili olmasına rağmen sivil popülasyonda da hastalık oranları oldukça yüksekti. Neyse ki sülfonamidler ve penisilin etkilenen hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılabilmekteydi.

Sonraki 30 yılda toplum kökenli bakteriyel menenjitlerin tedavisinde intravenöz penisilin veya bir 3. kuşak sefalosporin veya her ikisi de kullanılmaya başlanmasıyla meningokok menenjitinin mortalite hızı %10 civarında seyretmeye başlamış, *H. influenza* menenjitinin mortalite hızı %5'ten aza düşürülmüş, pnömokok menenjiti için mortalite hızı ise %20 civarlarında kalmıştır (20).

Meningokok sınıflandırması ile ilgili çalışmaların 20. yüzyılın başlarında hızlandığını görmekteyiz. Özellikle her iki dünya savaşı sırasında yaşanan salgınlar nedeniyle, mikrobiyolojik çalışmalar artmakta ve çeşitli sınıflama yöntemleri geliştirilmektedir (21). Meningokoktaki serolojik farklılıklar ilk olarak 1909 yılında Dopter tarafından meningokok antiserumu ile aglütine olmayıp kompleman fiksasyonu veren bazı nazofarengeal suşlar bulunduğu zaman raporlanmıştır ve bunları parameningokok olarak tanımlamıştır (22). Sonrasında 1914 yılında Dopter ve Pauron bu şuşları aglutinin emilimlerine göre alfa, beta, gama parameningokok olarak ayırmışlardır. 1. Dünya savaşı yıllarında özellikle savaşan ülkelerde meningokok menenjiti yüksek insidans ve ölüm oranlarına sahipti (23).

1914-1918 yılları arasında Hence meningokok sınıflaması ve sonuç olarak tedavisi için yoğun araştırmalar yapmıştır. İlk serolojik sınıflama sistemini ise 1915'te Gordon ve Murray isimli İngiliz askeri mikrobiyologlar tanımlamışlardır; spinal sıvılardan elde edilen meningokoklar Tip 1, 2, 3, 4 olarak sınıflandırılmıştır. Gordon bir sonraki raporunda 350 suşun %98'ini bu dört grup içinde tanımlamıştır (24). Buna rağmen sıklıkla bu suşları birbirinden ayırmak için aglütinin emilimine ihtiyaç vardır. Bunu takip eden dönemde, 1918 yılında Fransa Pasteur Enstitüsü mikrobiyoloğu Nicolle ve arkadaşları yeni bir serolojik sınıflama yöntemi geliştirmiştir. Gordon ve Murray tarafından önerilen ve rakamlarla gösterilen sınıflandırma yerine bugün kullandığımız, harflerle temsil edilen yöntemi önermiştir.

Daha sonra uzunca bir dönem konu hakkında fazla bir ilerleme yokken 2. Dünya savaşı sırasındaki salgınlar nedeniyle çalışmalar tekrar hızlanmakta ve yeni yöntemler ile sınıflamalar ortaya çıkmaktadır. 1950 yılında geliştirilen meningokok sınıflandırma ve sero-grup adlandırma sistemi ise günümüzde halen kullanılmaya devam edilmektedir. Daha sonrasında teknolojik gelişmeler ve ekonomik güçteki artışın sonucu olarak günümüzde meningokok tanı ve tedavisinde oldukça başarılı bir noktaya gelinmiştir.

Neisseria meningitidis'i bakteriyel menenjit yapan diğer mikroorganizmalardan ayıran en önemli fark epidemilere yol açabilmesidir. Tarihte dünyanın çeşitli bölgelerinde (Avrupa, Afrika, Asya ve ABD) birçok meningokok salgını görülmüştür. İlk meningokok epidemisi 1807 senesinde Cenevre'de yaşanmıştır**.** Birinci ve ikinci dünya savaşlarında da büyük meningokok salgınları yaşanmıştır. Gelişmiş ülkelerde, 1900'lu yılların başında meningokok A (MenA) enfeksiyonu sık görülmekteyken, 2. dünya savaşı ile birlikte grup A enfeksiyonlarında azalma olmuştur hatta günümüzde gelişmiş ülkelerde hemen hiç görülmemektedir (25).

1963 yılında, meningokok önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ederken, Lapeysonnie yaşanmış büyük meningokok epidemilerini belgelendirmiş ve sonuç olarak menenjit kuşağı denilen coğrafik alanı tanımlamıştır. Afrika'da Sahra çölünün altında kalan, batıda Moritanya ve doğuda Etiyopya'ya kadar uzanan bölge dünyanın menenjit kuşağı olarak adlandırılmaktadır (26). Son yüzyılda bu bölgede önce Grup-A'ya bağlı, sonra W135'e bağlı epidemiler her 5-10 yılda bir yaşanmıştır.

Asya'da salgınların sık görüldüğü başlıca ülkeler Nepal, Hindistan, Pakistan iken, Güney Amerika'da Arjantin ve Brezilya'dır. Ancak Asya ve Afrika'da hala vakaların %86'sından serogrup A sorumludur. Bu ülkelerde son yıllarda W135 olguları da görülmektedir. Örneğin, Suudi Arabistan'da 2000 ve 2001 yıllarında hac mevsiminde W135 salgınları görülmüştür. Ülkemizde geçmiş yıllarda serogrup C 'ye bağlı enfeksiyonlar yaygınken, son dönemde muhtemelen hacdan taşınan suşlara bağlı olarak W135'e bağlı enfeksiyonlarda artış olmuştur.

Bu enfeksiyonun insidansında sosyoekonomik koşullar da önemlidir ve hastalık özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksek insidansa sahiptir. Her yıl ABD'de 3.000, Avrupa'da ise 7.500 meningokok vakası bildirilmektedir. 1985 yılından sonra özellikle İngiltere'de üniversite yurtlarında Grup-C'ye bağlı salgınlar olmuştur. Dünya genelinde her yıl 500.000 invazif meningokok hastalığı vakası ve yaklaşık 50.00 ölüm görülmektedir.

Ankara'da 1973-1976 yılları arasında görülen menenjit salgınlarında en sık serogrup B (70 olgu, %45,5) ve serogrup A (41 olgu, %26,6) izole edilmiştir. 1977'deki salgında ise daha cok B ve C serotiplerine ve daha az olarak A ve diğer serotiplere rastlandığı bildirilmiştir (29). Sağlık Bakanlığı verileri-

ne göre (1989-1999) yılda ortalama 667-2.030 meningokoksik menenjit olgusu bildirimi yapılmakta ve meningokokun hastalandırma hızı 100 binde 1,01-35,3 arasında değişmektedir (28). Her yıl ortalama 47-151 meningokoksik menenjit ölümü olmakta, ölüm hızı milyonda 0,71-2,62 olarak verilmektedir. Ancak, gerçek rakamların bildirimi yapılanların çok üstünde olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda meningokok hastalığının görülmesi ve ölüm hızlarında azalma olmasına rağmen, ülkemizde beş yaş altı çocuk ölümlerinin %9,5'inden meningoksik menenjitin sorumlu olduğu bildirilmektedir (25).

İkinci dünya savaşı sonrasındaki yıllarda etkin antibiyotiklerin kullanımındaki artışa bağlı olarak meningokok hastalığı ortadan kalkmış gibi görünüyordu. Gelişen dünyada hastalığın görülme oranları azalsa bile menenjit kuşağındaki ülkelerde hala epidemiler görülmekte idi. Meningokok hastalığının neden olduğu epidemiler, ağır klinik tablo ve yüksek mortalite oranları tüm dünya için önemli bir sorun olduğu için, hastalığın kontrol altına alınması için aşı çalışmalarına öncelik verilmiştir. İlk meningokokal polisakkarit aşı meningokok A-C aşısı 1960'lı yıllarda geliştirilmiş ve 1974 yılında kullanıma girmiştir (29). Geliştirilen polisakkarit aşıların etkinliğinin yetersiz bulunması üzerine konjuge ve komponent (Men B) aşılar geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Vieusseux M. Mémoire sur la maladie qui a regné a Genêve au printemps de 1805. J Med Chir Pharmacol 1805; 11: 163.
2. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:399–434.
3. Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebrospinalis. Fortschr Med 1887; 5: 573–83.
4. Marchiafava E, Celli A. Spra i micrococchi della meningite cerebrospinale epidemica. Gazz degli Ospedali 1884; 5: 59.

5. Saberi A, Syed SA. Meningeal Signs: Kernig's Sign and Brudzinski's Sign. Hospital Physician 1999; 35: 23-24
6. Verghese A, Gallemore G. Kernig's and Brudzinski's signs revisited. Rev Infect Dis. 987; 9: 1187-1192.
7. Wynter WE. Four Cases of Tubercular Meningitis in Which Paracentesis of the Theca Vertebralis was Performed for the Relief of Fluid Pressure. Lancet 1891.
8. Quincke HI (1902). Die Technik der Lumbalpunktion. Berlin & Vienna.
9. http://www.doctorsreview.com/history kaynağından ulaşılmıştır.
10. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. Lancet 1911; 1: 577–8.
11. Friderichsen C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. Jahrb Kinderheilk 1918; 87: 109-25.
12. Varon J, Chen K, Sternbach GL. Rupert Waterhouse and Carl Friderichsen: adrenal apoplexy. J Emerg Med. 1998; 16 (4): 643-7.
13. Maclagan PW and Cooke WE. Fulminating type of cerebro-spinal fever: Pathology and cause of Death. Lancet 1916 (2): 1054-5.
14. Kyle RA, Shampo MA. Jozef Brudzinski. JAMA 1979;241:1620.
15. Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician? Clin Infect Dis 2007; 45: 1025-1029.
16. Ward MA, Greenwood TM, Kumar DR and et al. Josef Brudzinski and Vladimir Mikhailovich Kernig: Signs for Diagnosing Meningitis. Clin Med Res. 2010; 8 (1): 13-7.
17. Handbook of Meningococcal Disease. Infection Biology, Vaccination, Clinical Management.
18. Swartz MN. History of Medicine: On Bacterial Meningitis. NEJM 2004 351: 1826.
19. History of medicine: on bacterial meningitis. ScienceWeek Web site. http://sn.im/scienceweek.2005.sc050211_3.htm. Accessed October 19, 2010.
20. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997; 337: 970-976.
21. Dingle JH and Finland M. Diagnosis, treatment and prevention of meningococcic meningitis. War Med. 1942; 2: 1.
22. Dopter CH. Etude de quelques germes isolds du rhinopharynx, voisins dumeningocoque (parameningocoques). Compt Rend Soc Biol. 1909: 67; 74-6.

23. Dopter CH and Pauron. Difftrenciation des paramdningocoques entre eux par la saturation des agglutinins. Compt Rend Soc Biol.1914: 77; 231-3.

24. Gordon MH. 1917-18 A review. Med. Bull. 1919: 1; 342-6.

25. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. NE ngl J Med 2001; 344: 1378-88.

26. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. Bull World Health Organ 1999; 77: 499-508.

27. TC Sağlık Bakanlığı http://www.saglik.gov.tr adresinde mevcuttur

28. Mercier JC, Bingen E, Schlegel N, et al. Meningococcal purpura fulminans: untoward result of genetic polymorphism? Arch Pediatr 2001; 8: 843-52.

29. Berkman E, Ozben G. Meningococcic meningitis epidemic in Ankara. Mikrobiyol Bul 1982;16: 101-6.

3 MENİNGOKOKSEMİ

Dr. Aslınur Özkaya PARLAKAY

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Sıhhiye, Ankara

Meningokoksemi, *Neisseria meningitidis*'in neden olduğu ateş, peteşi, purpura ve hemodinamik instabiliteyle seyreden bakteriyemi ve sepsis sendromudur. Nadir bir hastalık olmakla birlikte (0,9-1,5/100,000) (1) çok ağır seyredebilmesi ve ağırlıklı olarak çocuk popülasyonunu etkilemesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Teknolojik gelişmelere rağmen hastaların %10'u ölmekte ve %10-20'sinde de işitme kaybı ve ekstremite amputasyonu gibi ciddi morbidite gözlenmektedir (2).

Epidemiyoloji

Meningokokal hastalık her yıl dünya genelinde 0.5-6/100000 oranında saptanır. Hastalık Afrika menenjit kuşağı olarak isimlendirilen bölgede epidemik oranlarda görülür (2). 1996-1997'de yaşanan büyük epidemide bu bölgede 250.000 meningokokal hastalık saptanmıştır (3). Dünya genelinde mevsimsel değişkenlik olmakla birlikte Amerika'da insidans en sık kış ve erken bahar döneminde görülür (4).

Neisseria meningitidis izole enfeksiyondan fulminan septik şoka kadar uzanan spektrumda hastalığa neden olan gram negatif kapsüllü bir mikroorganizmadır (4). En sık görülen serogruplar A, B, C, Y ve W135'tir. Serogrup A ve C tüm dünyada, B ve C ise Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'daki vakaların çoğundan sorumludur, ABD'de son yıllarda serogrup Y'de bir artış gözlenmiştir. Türkiye'de ise 1982'de en sık saptanan serogrup B iken 2005 yılında yapılan aktif surveyans çalışmalarında W135'in %42,7, B'nin %31,1, Y ve A serogruplarının sıra-

sıyla %2,2 ve %0,7 oranında olduğu saptanmıştır (5). Türkiye'de 2007-2009 yıllarında devam eden sürveyans verilerine göre serogrup A ve B'nin hafif olarak arttığı, W135'in ise azaldığı tespit edilmiştir, özellikle serogrup W135 prevalansındaki değişiklikte Hac epidemisine neden olan suş sorumlu tutulmaktadır (6).

Patofizyoloji

Meningokokun virulansı lipopolisakkaridin (endotoksin) salınımı ile ilişkilidir (1). Endotoksinin düzeyi hastalığın şiddeti ile ilişkilidir ve diğer gram negatif enfeksiyonların 50-100 katı ciddiyettedir. Hastaların %50'sinde meninjeal enfeksiyon hematojen yolla olur. Bu vakaların ¾'ünde *N. meningitidis* izole edilebilir ancak meningokoksemi hastaların sadece %5-20'sinde gelişir.

Meningokokal hastalığın klinik prezentasyonu genellikle değişkendir. Ateş, başağrısı, ense sertliği, bulantı, kusma ve miyalji saptanabilir. Meningokoksemi nonspesifik grip benzeri bulgularla aniden ortaya çıkabilir. Döküntü nisbeten daha geç olarak ortaya çıkar ve başlangıçta karakteristik değildir. Çoğunlukla pek çok viral hastalık döküntüsünden ayrılmayacak şekilde maküler veya makülopapülerdir (Resim 1). Klasik purpurik döküntü peteşi gibi başlayabilir ancak sıklıkla eritematöz maküler döküntünün ilerlemesiyle gelişir (Resim 2). Meningokoksemideki purpura tromboemboliye benzeyebilir. Hastalığa bağlı olarak ekstremitelerde nekroz ve gangrene yol açacak şekilde pıhtı meydana gelebilir (Resim 3).

Resim 1. Meningokokseminin başlangıcındaki döküntü

Resim 2. Alt ekstremitede görülen meningokoksemi döküntüsü

Resim 3. Meningokoksemiye bağlı üst ekstremitede gözlenen gangrenamatöz değişiklik

Meningokoksemiye bağlı olarak soğuk, soluk parmaklar ve distal ekstremitelerle ilişkili purpura fulminans, şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), bilinç değişikliği ve progresif multisistem organ hasarını da içeren ciddi klinik tablolar saptanabilir.

Meningokoksemideki cilt bulguları cildin bakteri tarafından direk invazyonuyla başlayan ve multifaktöriyel seyreden bir süreçtir, takibinde lokal inflamasyon, hipoperfüzyoni hipoksi ve DİK ile ağırlaşır (7, 8).

Meningokoksemili hastaların prognozunun belirlenmesi için Glasgow prognostik meningokokal septisemi skorlaması (GPMSS) kullanılabilir. Skorlama yapılırken hemodinamik stabilite, vücut ısısı, modifiye Glasgow koma skoru, skorlama yapılmadan önceki saatte hastanın kötüleşme derecesi, ense sertliği değerlendirilir (Tablo 1). Kirsch ve arkadaşları (4), 1996 yılında GMPSS'nin 15 gibi yüksek bir değerde olmasının hastanın morbidite ve mortalite riskinin daha yükselttiğini göstermiş, GMPSS 10 ve altında olan hastalarda amputasyonun gerekli olmadığını belirtmişlerdir.

Ağır meningokoksemi olgularında ölüm genellikle kapiller kaçış sendromu, intravasküler hacim kaybı ve myokardiyal yetmezlik sonucunda gelişen dolaşım yetmezliğine bağlıdır. Vücudun kompansatuar mekanizmalarının tükenmesi sonucunda gelişen hipotansiyon, doku hipoksisine ve asidoza neden olur ve bu da myokardiyal disfonksiyonu ağırlaştırır. Ayrıca miyokardit, perikardit veya kalbin direk bakteriyel invazyonu tabloyu daha da

kötüleştirebilir. Hastada taşikardi, artmış nabız basıncı gibi sepsisin erken bulguları gözlenebilir.

Meningokoksemide ilk pulmoner komplikasyon kapiller kaçıştan kaynaklanan pulmoner ödemdir (4). Hastada artmış solunum eforuyla birlikte takipne ve azalmış akciğer kompliansıyla hipoksi ve akciğer grafisinde infiltrasyon gözlenir.

DİK meningokokal hastalığın ana patolojilerinden birisidir. Pıhtılaşma kaskadı inflamatuar medyatörlerin aktivasyonu ile çalışmaya başlar ve mikrosirkülasyonda kanama ve tromboz gözlenir. DİK hipoksi ve hipoperfüzyonla ciddi son organ hasarına yol açabilir. Meningokokal hastalıklı hastalarda bu duruma bağlı olarak Waterhouse-Friederichsen sendromu olarak da bilinen ağır adrenal kanama saptanabilir.

Tablo 1. Glasgow prognostik meningokokal septisemi skorlaması

	Yatış	1 Saat
1* Sistolik kan basıncı < 4 yaş < 75 mmHg > 4 yaş < 85 mmHg 3 puan		
2* Cilt/rektal vücut ısısı farkı > 3° C 3 puan		
3* Modifiye koma skoru İlki< 8, her hangi bir zamanda 3 puan veya üstünde kötüleşme 3 puan		
4* Son saatte kötüleşme Ebeveynlere ya da hemşirelere sorularak 2 puan		
5* Ense sertliğinin yokluğu 2 puan		
6* Purpuranın yaygınlığı Geniş ekimozlar 1 puan		
7* Baz defisiti > - 8 1 puan		
Toplam		

Meningokokal hastalıkta tek gerçek tedavi antibiyotik tedavisidir. Tedavi öncesi kan kültürü alınması gerekir, lomber ponksiyon hemodinamik olarak stabil hastalara yapılmalıdır. Bunun dışında asidoz ve son organ hasarını değerlendirmek amacıyla biyokimyasal analiz, periferik yaymayla birlikte hemogram, koagülopatiyi değerlendirmek amacıyla d-dimerle birlikte koagülasyon paneli, şüphe duyulan vakalarda adrenal kanama (Waterhouse-Friederichsen sendromu) açısından renal ultrasonografi ve adrenal yetmezliği değerlendirmek amacıyla kortizol düzeyi bakılması tanısal açıdan faydalıdır. Tedavide penisilin G 500000 U/kg/gün 6 dozda veya seftriakson 100 mg/kg/gün 1 ya da 2 dozda veya sefotaksim 200 mg/kg/gün 3 dozda verilmelidir (4, 8). Tedavi süresi, 5-7 gündür. Antibiyotik tedavisi dışında destek tedavisi planlanmalı, diğer bölümlerde de anlatıldığı gibi gerekli durumlarda çevredeki kişilere profilaksi verilmelidir.

Modifiye koma değerlendirmesi

1. Gözlerin açılması	Spontan	4
	Sözel uyaranla	3
	Ağrıyla	2
	Hiçbiri	1
2. Sözel yanıt	Oryente	6
	Kelime ile yanıt	+4
	Sesle yanıt	3
	Ağlayarak	2
	Hiçbiri	1
3. Motor yanıt	Emiri yerine getirme	6
	Ağrıyı lokalize etme	4
	Ağrıyla hareket	1
	Hiçbiri	0

Meningokoksemili hastaya yaklaşım

Meningokoksemili hastalar sıklıkla birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvururlar, bu hastalara uygun şekilde müdahale edildikten sonra hızla

üçüncü basamak sağlık merkezlerine sevki gerekmektedir. Uygun antibiyotik tedavisi ilk gören doktor tarafından başlanmalı, mümkünse kan, beyin omurilik sıvısı ve cilt lezyonlarından kültür antibiyotik tedavisi başlanmadan alınmalıdır, ancak bu kültürlerin alınması tedaviyi geciktirmemeli, kültürlerin alınması için koşullar uygun değilse bu örnekler hastanın sevk olacağı merkezde alınmalıdır. Hastanın havayolunun, solunum ve dolaşımının değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır. Hastanın lezyonlarında purpuraya ilerleme mevcutsa müdahale agresif olmalıdır. Hastaya mai desteği verilmeli ve hasta kompanse şok bulguları açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Mümkün olan en kısa sürede tercihen de santral damar yolu sağlanmalıdır. Genellikle epinefrin, norepinefrin, dopamin ve dobutamin bu hastaların tedavisinde gerekli olmaktadır. Oksijen desteği verilmeli, gerekli hastalarda elektif entübasyonla birlikte mekanik ventilasyon ihtiyacı değerlendirilmelidir.

Meningokokseminin akut döneminde hipoglisemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipomagenezemi ve metabolik asidoz sıklıkla görülebildiğinden hasta bu açıdan monitörize edilmelidir. Gelişebilecek akut böbrek yetmezliği tabloyu daha da ağırlaştıracağından dikkatli olunmalıdır. Tüm bu değişiklikler endotoksin ve hipovoleminin etkisiyle gerçekleşen myokardiyal stresi daha da arttırır. İnotrop dozlarının ayarlanması ile düzenli kardiyak monitörizasyon ve gerekli hallerde ekokardiyografik değerlendirme çok önemlidir.

Meningokoksemi tedavisinin ana basamağını antibiyotik oluşturur ancak destek tedavi de çok büyük önem taşımaktadır. Ayrıca gerekli kişilere kemoprofilaksi, gerekli vakalarda da immünoprofilaksi hastalık insidansının azaltılması açısından kritik basamakları oluşturur (9).

KAYNAKLAR

1. Rosenstein, N. E., Perkins, B. A., Stephens, D. S., Popovic, T., Hughes, J. Medical progress: Meningococcal disease. New England Journal of Medicine 2001; 344: 1378-1388.
2. Healy, C. M., Baker, C. J.. The future of meningococcal vaccines. The Pediatric Infectious Disease Journal 2005; 24: 175-176.

3. Milonovich LM. Meningococcemia: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. J Pediatr Health Care. 2007; 21(2): 75-80.
4. Kirsch, E. A., Barton, R. P., Kitchen, L., Giroir, B. P. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococcemia: A review and recent experience. The Pediatric Infectious Disease Journal 1996; 15: 967-979.
5. 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(5):515-8.
6. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P et al. A prospective study of etiology of childhood
7. acute bacterial meningitis, Turkey. Emerging Infect. Dis 2008; 14(7): 1089–1096.
8. Pathan, N., Faust, S. N., & Levin, M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. Arch Dis Child. 2003; 88(7):601-7.
9. Welch SB, Nadel S. Treatment of meningococcal infection. Arch Dis Child. 2003 Jul;88(7):608-14.
10. Singh J, Arrieta AC. Management of meningococcemia. Indian J Pediatr. 2004; 71(10): 909-13.

MENİNGOKOK MENENJİTİ 4

Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

İnvazif meningokok hastalıkları klinik spektrumu, meningokok menenjiti, meningokoksemi ve meningokoksemi ile birlikte meningokok menenjiti şeklinde olabilmektedir. Meningokok menenjiti, meningokok enfeksiyonlarının en sık başvuru şeklidir (1, 2). Meningokok menenjiti ilk kez 200 yıl öncesinde İsviçre'de tanımlanmıştır ve bu süre içerisinde halen tüm dünyada en ciddi hastalık etkenleri arasında yer almaktadır. Meningokok menenjitinin başarı ile tedavisi ilk kez 1944 yılında intravenöz ve intratekal penisilin uygulaması ile yapılmış olup, 1950 yılından sonra da tek başına intravenöz tedavinin etkinliği gösterilmiştir (2). Meningokok menenjitinde 2. dünya savaşı öncesi dönemde en sık serogrup A iken, daha sonraki yıllarda serogrup B ve C, son yıllarda ise W-135 en sık etkenler arasında yer almıştır (3). Serogrup A halen Afrika'da en sık meningokok menenjiti etkeni olarak görülmekte olup, konjuge meningokok A aşılaması (MenAfriVac) uygulaması sonrası hastalığın sıklığında azalma olduğu ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmektedir (4). Ülkemizde özellikle *Haemophilus influenzae* tip b ve konjuge pnömokok aşılarının rutin aşı takviminin içerisinde yer alması ile birlikte *Neisseria meningitidis* çocuklarda en sık menenjit etkeni olarak görülmektedir (5).

Meningokok menenjitinde bulaş, enfekte kişinin burun ya da boğazından direk temas ya da damlacık yolu ile gerçekleşmektedir. Taşıyıcılık oranı erişkinlerde % 5-10'dan askeri birliklerde % 60-80 düzeyine kadar ulaşabildiğinden, bulaş değişik

oranlarda görülebilmektedir. İnkübasyon süresi genellikle 3-4 gündür (1-10 gün) (1, 2, 6). Nazofaringeal mukozaya adherans sonrasında, membrana bağlı fagositik vakuoller aracılığı ile derin dokulara taşınırlar ve 24 saat içerisinde submukozaya ulaşır. Daha sonrasında buradaki damarlara invaze olan etken, lokal immün hücre yanıtını uyarır. Olguların %10-20'sinde sistemik dolaşıma katılır ve 24-48 saat içerisinde meninkslere ulaşır (1).

Akut bakteriyel menenjit tablosunda temelde 2 başvuru şekli bulunmaktadır. İlkinden menenjit kısa süre içerisinde ilerleyerek ateşin eşlik ettiği klinik tablo ile başvurabilmektedir. İkinci klinik tablo ise menenjit ve sepsis tablosunun saatler içerisinde ortaya çıktığı ağır ve fulminan hastalık tablosudur. Meningokok menenjitinin başvuru klinik şekilleri arasında menenjit tek başına ya da meningokoksemi ile birlikte görülebilmektedir (7). Saatler içerisinde ilerleme gösteren klinik tablolarda mutlaka ciddi beyin ödemi ve bununla ilişkili semptomlar klinik tabloya eşlik eder (1, 7). Meningokok menenjiti olguları da diğer bakteriyel menenjit etkenlerine benzer şekilde ateş ile birlikte, bulantı, kusma, irritabilite, baş ağrısı, konfüzyon, ense sertliği gibi semptom ya da bulgular ile başvurmaktadır. Bulgular genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takip ederek ortaya çıkabilmektedir. Ancak tek başına meningokok menenjitini (meningokokseminin eşlik etmediği) diğer bakteriyel menenjitlerden ayırt edici patognomonik bir bulgu yoktur (8). Çocuklarda daha önceden oral antibiyotiklerin kullanılmasının bakteriyel menenjit başvuru bulguları arasında değişime neden olmamaktadır. Menenjit semptom ve bulgularının ortaya çıkmasında konakçının immün yanıtı ve yaşı da etkilidir (9). Büyük çocuklarda en sık bulgular ateş, baş ağrısı, fotofobi, bulantı, kusma, konfüzyon, letarji ve bilinç değişiklikleridir (7, 9). Süt çocukluğu döneminde en sık bulgular ise ateş, hipotermi, letarji, solunum sıkıntısı, sarılık, beslenme güçlüğü, fışkırır tarzda kusma, ishal, konvülziyon, irritabilite ve/veya fontanel bombeliği olarak tanımlanmaktadır (8). Meningokok menenjitinde tipik başvuru semptomları ani başlayan ateş, bulantı, kusma, başağrısı, bilinç değişiklikleri ve miyalji olarak tanımlanmıştır (1, 2). Prospektif gözlemsel bir çalışmada, klasik menenjit triadı olan ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliğinin meningokok menenjiti olgularının yalnızca % 27'sinde bulunduğu gösterilmiştir. Ancak döküntü ile birlikte klasik menenjit triadı bulgularından en az birinin olguların % 89'unda görüldüğü

gösterilmiştir. Klasik menenjit triadı bulgularının daha çok pnömokok menenjiti olgularından daha sık görüldüğü gösterilmiştir (% 58) (10). Myalji önemli ayırt edici semptomlar arasındadır ve nadiren ağrı çok şiddetli olabilir. Miyalji özellikle influenzada görülen ağrılara göre daha şiddetlidir. Endemik meningokok enfeksiyonları genellikle geç kış aylarında görülmesi ve aynı dönemde influenza enfeksiyonun sık görülmesi nedeni ile erken dönemde influenza tanısı alabilmektedir ve tanı gecikebilmektedir. Meningokok enfeksiyonu çok hızlı bulaşan bir enfeksiyon olmakla birlikte, genellikle meningokok enfeksiyonu olan olgu ile temas öyküsü yoktur (11). Meningokokseminin eşlik ettiği meningokok menenjiti olgularında semptomlar çok hızlı ilerlemektedir ve hastanın genel durumu kötüleşerek şok tablosu gelişebilmektedir. Meningokoksemi ile birlikte olan meningokok menenjiti olgularında, erken dönemde tanı konulması ancak şüphelenilmesi ile mümkündür (1). 448 çocukta yapılan bir çalışmada 1 yaşından küçük çocuklarda semptomların başlaması ile hastaneye başvuru arasındaki süre 13 saat iken, 1-4 yaş arasında 14 saat, 5-14 yaş grubunda 20 saat, 15-16 yaş grubunda ise 22 saat olarak bulunmuştur (12). Çocuklarda menenjit bulgularının (ense sertliği, fotofobi, fontanel bombeliği) ortaya çıkması genellikle hastalığın başlangıcından 12-15 saat sonrası dönemdedir. Menenjitin geç dönem bulguları olan bilinç durum değişikliği, deliryum ve konvülziyon gibi bulgular ise 1 yaşından küçük çocuklarda 15 saat içerisinde, daha büyük çocuklarda ise 24 saat içerisinde gerçekleşmektedir. Meningokok menenjiti olan çocuklarda bacak ağrısı, ellerde ve ayaklarda soğuma, ani deri rengi değişiklikleri, döküntü gelişmesi (erkek sepsis bulguları olarak kabul edilmektedir) meningokoksemi gelişimi için alarm semptomları olarak kabul edilmektedir. Hastalarda bu durumda taşikardi ve hipotansiyon eşlik edebilmektedir (1, 7, 9, 12).

Meningokok menenjiti şüphesi bulunan olgularda ayırıcı tanının yapılmasında aşılama öyküsü önem taşımaktadır. Konjuge *Haemophilus influenzae* tip b ve konjuge pnömokok aşılarının rutin yapıldığı durumlarda meningokok menenjiti mutlaka akılda tutulmalıdır (13). Bakteriyel menenjit şüphesi acil bir durum olup, hastanın hızlı öykü, fizik muayene ve laboratuar tetkiklerinin çalışılması ve lomber ponksiyon yapılması gerekmektedir. Meningokok menenjiti için risk faktörleri mutlaka değerlendirilmelidir (14).

Meningokok menenjitinin erken komplikasyonları arasında konvülziyon, kafa içi basınç artışı sendromu, serebral ven trombozu, sinüs trombozu ve hidrosefali yer almaktadır. Serebral herni riskinin % 6-8 düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Geç komplikasyonlar hidrosefali ve işitme kaybı olarak görülmüştür. İşitme kaybı çocuklarda % 9 oranında tanımlanmış olup, risk faktörü olarak belirgin lökositoz veya lökopeninin yanında BOS'da ciddi lökositoz olarak tanımlanmıştır. Meningokok menenjiti prognozu, meningokoksemiye göre uygun tedavi verildiği koşullarda daha iyidir (2, 7, 14).

Ense sertliği menenjit için tanımlanan en spesifik fizik muayene bulgularından biri olmakla birlikte - başta koma tablosunda olan olgular olmak üzere fizik muayenede saptanmayabilir. Ense sertliği menenjit dışında başka hastalıklarda da saptanabileceği gibi, erişkinlerde menenjit olmaksızın %13 olguda tanımlanmıştır. Ense sertliğine Kernig ve/veya Brudzinski bulgularının eşlik etmesi hastalık şiddeti konusunda fikir vermemektedir (8). Başvuru öncesi antibiyotik tedavisi almış kişilerde klasik menenjit bulguları bulunmayabilir ve özellikle küçük bebeklerde ve immün sistemi baskılanmış kişilerde ateş bulunmayabilir. Konvülziyon bakteriyel menenjit olgularının üçte birinden fazlasında görülmekle birlikte, pnömokok ve Hib menenjitinde, meningokok menenjitine oranla daha sık görülmektedir. Peteşi ve purpura varlığı, meningokok menenjiti bulgusu olmakla birlikte, deri bulgularının tüm menenjit etkenlerinde görülebileceği akılda tutulmalıdır (14). Çocuklarda ve erişkinlerden menenjit semptom ve bulgularının değerlendirildiği bir derlemede, ateş olguların % 75-90'nın da, baş ağrısı % 80-95'inde, fotofobi % 30-50'sinde, kusma ise çocukların %90'nın da, erişkinlerin ise %10'un da tanımlanmıştır. Ense sertliği olguların % 50-90'ında, konfüzyon % 75-85'inde, Kernig % 5'inde, Bruzdzinski % 5'inde, fokal nörolojik bulgu **%** 20-30'unda, döküntü ise % 15'inde saptanmıştır. Döküntünün meningokok menenjiti olgularında görülen bir bulgu olmakla birlikte, pnömokok, stafilokok ya da Hib enfeksiyonlarında da görülebileceği akılda tutulmalıdır. Meningokok menenjiti olan olgularda artrit görülebilir (14).

Kan-beyin bariyeri, santral sinir sistemini dolaşımdaki mikroorganizmalara ve toksinlere karşı koruyan mikrovasküler endotelyal hücrelerinin oluşturduğu yapısal ve fonksiyonel bir bariyerdir. Ancak *Neisseria meningitidis* (*E. coli*, grup B streptokok ve *S. pneumoniae*'da olduğu gibi), kan beyin

bariyerini canlı bakteri formunda geçebilmektedir. *N. meningitidis'in* invazyonu, meningokokun dış membran proteinlerinden Opc'nin fibronektine bağlanması aracılığı ile gerçekleşmektedir. Buna ek olarak *N. meningitidis* pili'si mikrovasküler endotelyal hücreler üzerindeki CD46 reseptörlerine bağlanmakta ve bu bağlanmanın bakteriyeminin şiddeti ve bakterinin BOS'a geçişi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, *N. meningitidis* invazyonunun, c-Jun kinaz 1 ve 2 ile ilişkili olduğu, bakteriyel invazyonda p38 mitojen aktive ettiği protein kinaz aracılıklı yanıtta, mikrovasküler endotelyal hücrelerden IL-6 ve IL-8 salınımının olduğu gösterilmiştir (15).

Meningokok menenjitinde etken genellikle hematojen yol ile santral sinir sistemine ulaşmaktadır. Genellikle üst solunum yolunda (nazofarinkste) mukozal epitelde kolonize olduktan sonra buradan epitele invaze olmaktadır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonrasında, komşu intravasküler dokulara geçmekte, kan beyin bariyerine ulaşmaktadır. *N.meningitidis*, IgA proteazlar aracılığı ile konakçının IgA'sını inaktive etmektedir. Konakçının IgA antikorlarının yıkımı, lokal antikor yanıtının bozulmasına neden olur ve bakterinin nasofarinks mukozaya adheransında ve kolonizasyonunda etkili olur. *N.meningitidis* nazofarinks mukoza epitel hücrelerine fimbria ya da pili ile olmaktadır. Özellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonu ya da sigara gibi silyer hücrelerin fonksiyonunun azaldığı durumlarda, bakterinin invazyonu daha kolay olmaktadır. Meningokok, intravasküler alana membrana bağlı vakuoller aracılığı ile endositoz ile geçmektedir. Meningokok, kan dolaşımında olduğunda, polisakkarit kapsül aracılığı ile fagositoz ve kompleman aracılıklı baksterisidal aktiviteyi inhibe ederek canlı kalmaktadır. Beyin omurilik sıvısında konakçı immün yanıtı zayıf olduğundan (kompleman düzeylerinin düşük olması**,** opsonik aktivitenin azalmış olması, düşük immunoglobulin düzeyleri), meningokok hızla çoğalabilmektedir ve fagositoz gerçekleşememektedir. BOS'da bulunan bakteri komponentleri inflamasyonu tetiklemektedir ve IL-1 ve TBF salınmaktadır. Sitokin salınımı nötrofillerin farklı mekanizmalar ile beyin omurilik sıvısına migrasyonuna neden olmaktadır. Nötrofiller BOS içerisinde prostoglandinler, toksik oksijen metabolitleri, matriks metalloproteinazlarının salgılanmakta, ve vasküler permeabilitenin artmasına ve direkt nörotoksisite ile sonuçlanmaktadır. Serebral kan akımında değişiklikler olmakta ve beyin ödemi gelişmektedir. Erken dönemde

serebral kan akımı artmakta, sonrasında azalmaktadır. Lokal vasküler inflamasyon ve ya tromboz serebral hipoperfüzyona neden olmaktadır (1, 16). İstanbul'da Ocak 2000-Aralık 2005 tarihleri arasında meningokoksik hastalık tanısı ile yatan 65 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, hastaların % 23'ünde meningokosemi ve menenjit, % 30,7'sinde menenjit, % 46,1'sinde sadece meningokoksemi saptanmıştır. Meningokoksemi olgularında mortalite % 33 iken, meningokoksemi + menenjit olgularında % 13 bulunmuş, yalnızca menenjit olgularında ise mortalite gözlenmemiştir (17). Diyarbakır'da 2000-2005 yılları arasındaki meningokok enfeksiyonlarının incelendiği bir çalışmada, 143 çocuk hastanın verileri değerlendirilmiştir. Çalışmada tüm meningokok enfeksiyonlarının % 60'ında meningeal irritasyon bulgularının pozitif olarak saptandığı görülmüştür. Olguların % 53,8'inde BOS'ta pleositoz saptanmış, menenjit bulgusu olanlarda mortalitenin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (18).

İngiltere'de serogrup B meningokok menenjiti olan olguların prognozunun değerlendirildiği MOSAIC çalışmasında, 2008-2010 yılları arasında 245 olgu değerlendirilmiştir. Olguların ortalama yaşı 6,5 yıl olup, kontrol grubuna göre bilateral sensorinöral işitme kaybının daha sık olduğu ve IQ düzeyinin daha düşük olduğu, psikolojik bozuklukların daha sık olduğu görülmüştür. Bunun yanında meningokok B menenjiti olan olguların hafıza fonksiyonlarında da bozulma olduğu saptanmıştır (19).

KAYNAKLAR

1. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet. 2007; 369 (9580): 2196-210.
2. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. Vaccine. 2012; 30 Suppl 2: B3-9.
3. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, McIntyre P, Ramsay ME, Sáfadi MA. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2012; 30 Suppl 2: B26-36.
4. Kristiansen PA, Diomandé F, Ba AK, Sanou I, Ouédraogo AS, Ouédraogo R, Sangaré L, Kandolo D, Aké F, Saga IM, Clark TA, Misegades L, Martin SW, Thomas

JD, Tiendrebeogo SR, Hassan-King M, Djingarey MH, Messonnier NE, Préziosi MP, Laforce FM, Caugant DA. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. Clin Infect Dis. 2013; 56(3): 354-63.

5. 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(5): 515-8.
6. Memish ZA, Goubeaud A, Bröker M, Malerczyk C, Shibl AM. Invasive meningococcal disease and travel. J Infect Public Health. 2010; 3(4): 143-51.
7. Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Pediatr Clin North Am. 2005; 52(3): 795-810.
8. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. Pediatrics. 2010; 126(5): 952-60.
9. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11(9): 785-814.
10. Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet JR, Spanjaard L, van der Ende A, van de Beek D. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2008;87(4):185-92.
11. Inkelis SH, O'Leary D, Wang VJ, Malley R, Nicholson MK, Kuppermann N. Extremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease. Pediatrics. 2002;110(1 Pt 1):e3.
12. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet. 2006; 367(9508): 397-403.
13. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. Lancet. 2012; 380(9854): 1703-11.
14. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis. 2010; 10(1): 32-42.
15. Sokolova O, Heppel N, Jägerhuber R, Kim KS, Frosch M, Eigenthaler M, Schubert-Unkmeir A. Interaction of Neisseria meningitidis with human brain microvascular endothelial cells: role of MAP- and tyrosine kinases in invasion and inflammatory cytokine release. Cell Microbiol. 2004; 6(12): 1153-66.
16. Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of Neisseria meningitidis. Microbes Infect. 2000; 2(6): 687-700.

17. Akyıldız B, Uzel N, Çıtak A, Soysal D, Karaböcüoğlu M, Üçsel R. Meningokoksik hastalıkta mortaliteyi etkileyen faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 26-30.

18. Ozdal GZ. 2000-2005 yılları arasında kliniğimize başvuran meningokoksik hastalıklı olguların değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. 2006.

19. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, Kaczmarski E, Rajput K, Ramsay M, Christie D. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. Lancet Neurol. 2012;11(9):774-83.

GİZLİ BAKTERİYEMİ

5

Dr. Emre ALHAN*, Dr. Ümmühan ÇAY**

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana*

***Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana*

Gizli bakteriyemi ateşli, ancak iyi görünümlü küçük bebeklerde, belirgin enfeksiyon odağı olmamasına rağmen, kan dolaşımlarında bakteri bulunmasıdır (1). Gizli bakteriyemi altta yatan immün eksiklik veya kalp hastalığı bulunmayan çocuklarda birçok cerrahi prosedürü veya diş tedavisini takiben geçici, kendi kendine iyileşebilen ve klinik önemi olmayan bir durum olarak görülebilmekteyse de, tedavi edilmediğinde ciddi lokal veya sistemik enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Gizli bakteriyemi ataklarının çoğu kendi kendine iyileşir ve ciddi sekeller giderek azalmaktadır. Ancak diğer yandan, ölümle sonuçlanabilen pnömoni, septik artrit, selülit, menenjit ve sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar da (CBE) gelişebilir (2, 3).

Erken çocukluk çağında CBE nedenleri olan *Haemophilus influenzae* tip b ve *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı geliştirilen aşıların yaygın olarak kullanılması ile beraber bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyon oranları dramatik olarak azalmıştır.

İlk kez 1960 yılında bir pnömokokal hastalık olasılığı olmayan, klinik olarak hastalık meydana gelmeyen ve belirgin bir enfeksiyon odağı olmayan küçük febril çocuklarda tanımlanmıştır, önceden sağlıklı olan çocukların kan akımlarında bakteri bulunması bakteriyemi olarak tanımlanmıştır (4, 5). Gizli bakteriyemi terimi, sepsis klinik bulguları (şok veya purpura) veya toksik görünümü olmayan, altta yatan önemli bir kronik medikal durumun veya poliklinik muayenesi sırasında akut otitis media

(AOM) dışında belirgin bir enfeksiyon odağı bulunmayıp eve gönderilen hastalar için kullanılır (2).

Sıklıkla gizli bakteriyemili hastalarda tek klinik bulgu ateş ve beraberinde AOM veya üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) gibi minör enfeksiyonlardır (6). Bu nedenle kalabalık kliniklerde veya acil servislerde gizli bakteriyemisi olan infantları ve küçük çocukları bekleme odasında bekleyen diğer hastalardan ayırt etmek güçtür.

Pediatrik hasta popülasyonunda ateş sık görülen bir bulgudur. İlk 2 yaşta bir çocuk yılda 10-12 kez ateşlenir. Üç yaşın altında hekime başvuran çocukların doktor vizitlerinin yaklaşık % 25'inin nedeni ateştir.

Ateş, 3 aydan daha küçük çocuklarda 3-36 ay arasındaki çocuklara göre daha az sıklıkla görülür. Küçük bebeklerin ateş cevabı daha düşüktür ve hastalığa ve strese karşı hipotermi yanıtları olabilir. İki aydan küçük bebeklerin yaklaşık % 1'i ateş ile kliniğe başvururlar ve 1-2 ay arasındaki bebeklerde 1 aydan küçük yenidoğanlara göre ateş iki misli daha fazla görülür (7).

Ateş ile başvuran tüm pediatri hastalarının % 20'sinin öykü ve fizik muayenesi sonucunda enfeksiyon odağı saptanamaz. Hastaneye herhangi bir neden ile başvuran infant ve çocukların % 1,6'sı nontoksik görünümde, önceden sağlıklı, 3 aydan büyük ve lokalize bulgusu olmayan ateşi (LBOA) olan çocuklardır (8).

Bakteriyemi fokal enfeksiyonu olan veya sepsisli çocuklarda da görülebilir. Sepsisli çocuklar genellikle hasta görünümündedirler, kalp atımları, solunum sayıları ve vücut ısıları artmıştır. Yenidoğan ve küçük çocuklar hipotermik olabilir. Ağır sepsis hipotansiyon, hipoperfüzyon veya organ disfonksiyonu ile neticelenir. Yeterli sıvı tedavine yanıt vermeyen çocuklarda septik şok gelişebilir ve bunların vazopressörlere veya inotroplara ihtiyaçları olabilir.

Fokal enfeksiyonlarda, sepsiste, ağır sepsiste veya septik şokta da kanda bakteri bulunabilmesine rağmen, bu yazının konusu gizli bakteriyemidir.

Fizyopatoloji

Gizli bakteriyeminin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, solunum yollarında veya diğer mukozal yüzeylerde kolonize olan bakterilerin konak-spesifik ve bakteri-spesifik faktörler neticesinde bazı çocukların kan dolaşımına geçtiği sanılmaktadır. Bakteri kan dolaşımından

spontan olarak berteraf edilebileceği gibi fokal enfeksiyona veya şok, dissemine intravasküler koagülasyon, çoklu organ yetmezliği ve ölümle neticelenebilen sepsise de yol açabilir (4, 9).

Gizli bakteriyeminin genellikle tek bulgusu hipotalamustaki termoregülasyon merkezinin sitokinler ile uyarılması sonucu ortaya çıkan ateştir.

Çocuğun immün sistemi, bakteriyeminin sonucunu, yani spontan mı iyileşeceğini yoksa CBE ile mi neticeleneceğini belirler. Küçük çocukarın immün sistemleri henüz immatür olduğundan bunlarda CBE riski fazladır; bu çocukların kapsüllü bakterilere karşı IgG cevabı zayıftır ve opsonin aktiviteleri, makrofaj fonksiyonları ve nötrofil aktiviteleri düşüktür.

Bazı çocuklar bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdırlar, başlangıçta komplikasyonsuz olan bakteriyemi hızla daha ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Altta yatan neoplastik hastalığa bağlı immün süpresyon veya antikor cevabındaki veya nötrofil fonksiyonlarındaki defektler bu çocuklarda invazif enfeksiyonlara neden olabilir. İmmün eksiklikli veya santral venöz kateter gibi invazif medikal alet takılmış çocuklarda öncelikle bakteriyemi düşünülmelidir.

Gizli bakteriyemiye neden olan patojenlerin dağılımı sık görülen patojen türlerine karşı yapılan aşılar neticesinde değişmektedir. Bu değişiklikler de bakteriyemi şüphesinde uygulanacak empirik tedavi protokollerini yönlendirmektedir.

Epidemiyoloji

İnfantlar ve küçük çocuklar yaş, görünüm, ateş, laboratuvar kriterleri, tıbbi öyküleri gibi bir çok risk faktörü baz alınmak suretiyle kategorize edilerek risk faktörleri araştırılmıştır.

Yapılan çalışmaların çoğunun neticesinde çocuğun toksik ve letarjik görülmesi risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bakteriyemi riski, 3 aydan küçük çocuklarda toksik görünümlü olmayanlarda % 1,2-2 iken toksik görünümlü olanlarda % 10-11'dir. 3-36 aya arasındaki toksik görünümlü çocuklarda kullanılan kriterlere göre bakteriyemi veya ciddi enfeksiyon oranı % 10-90 arasında bildirilmiştir (10).

LBOA'i olan çocuklarda ateş ile gizli bakteriyemi arasındaki ilişki araştırılmış, 3 aydan küçük çocuklarda 38 °C'nin, 3-36 ay arasındaki çocuklarda ise 39 °C'nin üzerindeki ateşin gizli bakteriyemi için risk faktörü olarak belirlenmiştir.

1990'lı yılların başında 3 aydan küçük ateşli çocuklarda bakteriyemi oranı % 2-15 arasında bildirilmiştir (11-14). Gizli bakteriyemi riski LBOA'i olan çocuklarda ise % 2,5-11 olarak bildirilmiştir (4, 8, 10, 15, 16).

Gizli bakteriyemi prevelansı *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) ve konjuge pnömokok (KPA7, KPA13) aşıları ile rutin immünizasyona başlanmadan önce iyi görünümlü çocuklarda % 5 iken, prodominan patojenler *Streptococcus pneumonia* (% 80) ve Hib (% 20) idi. Aşılanmamış çocuklarda gizli bakteriyemi riskini %10'ların üzerine çıkaran faktörler şunlardır:

Yaş; 0-36 ay

Ateş ≥ 39 °C

Beyaz küre sayımı ≥ 15.000 /mm^3

Pnömokok bakteriyemisi her yaşta görülebilmekle beraber 6 ay - 2 yaş arasındaki çocuklarda risk artmıştır. Pnömokok menenjiti prevelansı 3-5 ay arası infantlarda pik yapar.

Hib ve *S. pneumonia* konjuge aşılarının rutin olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte bu mikroorganizmalara bağlı invazif hastalıklar dramatik olarak azalmış, iyi görünümlü çocuklarda gizli bakteriyemi oranları % 1'in altına düşmüştür (17-24).

Çocukların KPA7 ve KPA13 aşıları ile rutin olarak aşılanmaya başlanmasından sonra beklenmeyen bakteriyemi olgularının büyük çoğunluğuna *S. pneumonia*'dan başka patojenler neden olmaktadır. *Esherichia coli* ve *Staphlococcus aureus* en sık izole edilen ajanlardır. Rapor edilen gizli bakteriyemi serilerinin çoğu *Neisseria meningitidis,* Grup A streptokok ve *Salmonella* türlerinin neden olduğu olguları kapsamaktadır.

Konjuge aşılar yapılmaya başlandıktan sonra gizli bakteriyemi prevelansının düşmesi ile birlikte iyi görünümlü, tam aşılı (en az 3 doz KPA7 veya KPA13, en az 2 doz Hib aşısı yapılmış), 3-36 ay arasındaki ateşli (≥ 39 °C) çocuklara daha az agresif bir yaklaşım önerilmektedir (21, 25, 26).

N. meningitidis infantlarda ve küçük çocuklarda bakteriyemi nedenidir. Meningokokal bakteriyemi prevelansının pnömokokkal hastalığa nazaran daha düşük olmasına rağmen morbidite ve mortalitesi çok daha fazladır. Meningokokal bakteriyemisi olan çocukların % 42-50'sinde menenjit, % 50'sinde de septik şok, pnömoni ve nörolojik değişiklikler gibi CBE'ların gelişmesi riski vardır. Yüzde 3'ünün ekstremitelerinde nekroz gelişebilir ve

mortalite % 4'dür (4, 8, 27). Meningokokal bakteriyemi en sık 3-12 ay arasındaki infantlarda görülürken, meningokokal menenjit riski 3-5 ay arasındaki infantlarda en fazladır.

Tedavi edilmediğinde Salmonella bakteriyemisi 3 aydan küçük infantlarda ve immün eksikliği olanlarda %50 oranında persistans gösterir ve menenjite, sepsise ve ölüme neden olur. Öte yandan 3-36 ay arası çocuklarda salmonella bakteriyemisini takiben menenjit ve CBE riski düşüktür.

0-3 ay arası LBO ateşli infantlara yaklaşım:

Yenidoğan ve küçük çocuklarda ateş nedeni çoğunlukla benign viral enfeksiyonlar olmasına rağmen, bu çocuklar bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, bakteriyel gastroenterit, ve pnömoni gibi CBE için risk altında olanların belirlenmesi ve gerekirse hospitalizasyon ve/veya empirik tedaviye başlanması için araştırılmalıdırlar.

Öykü ve fizik muayene bulguları kısıtlı olduğundan önceden sağlıklı da olsalar, iyi görünümde de olsalar ve bir fokal enfeksiyon bulgusu olmasa da bu yaş aralığındaki ateşli çocuklara detaylı bir laboratuvar araştırması yapılması gerekir.

Öykü: Ateşli (≥38 °C) yenidoğan ve küçük bebeklerde öyküde özellikle şunlar sorulmalıdır;

- ilgili semptom (respiratuvar ve gastrointestinal) ve davranışlar (beslenme, irritabilite, aktivite),
- hasta kişi ile temas (kardeş, bakıcı, vs)
- altta yatan herhangi bir hastalık veya antibiyotik kullanımı
- doğum öyküsü - vertikal yolla geçebilecek enfeksiyon riskini düşündürtecek maternal ateş gibi perinatal faktörler dahil olmak üzere; annenin grup B streptokok (GBS) riski ve profilaksisi; annede herpes simplex virüs, gonore ve klamidya gibi seksüel yolla bulaşabilecek hastalıkların öyküsü; erken membran rüptürü ve bebeğin hemşire bakımı.

Fizik muayenede; acil resüsitasyon ve tedavi ihtiyacı olan hasta görünümlü bebek hızla belirlenmelidir. Bunun için özellikle;

- pulmoner enfeksiyonu solunum sayısından daha iyi belirleyen pulse oksimetre dahil anormal vital bulgular (28, 29)

- irritabilte, huzursuzluk, perfüzyon bozukluğu, tonus azalması, aktivite azalması ve letarji gibi toksik görünüm
- omphalit, artrit veya ekstremitelerde şişlik, enflamasyon gibi lokalize enfeksiyon bulguları ve herpetik etyolojiyi düşündürtecek deri veya mukoz membran bulguları

Menenjit bulgu ve semptomları minimal olabileceği gibi, hiç bulunmayabilir. Bulgular arasında uyku paterni bozuklukları, oral alımın azalması, hipertermi, hipotermi, paradoksal irritabilite (dikey pozizyonda yatar pozizyonda olduğundan daha irritedir) vardır. Fontanel kabarıklığı klasik olarak hastalığın geç evresinde ortaya çıkar. Diğer meningeal irritasyon bulguları bebek büyüdükçe belirir, bakteriyel menenjitli 0-6 ay arasındaki bebeklerin ancak % 27'sinde var olan ense sertliği, 19 aydan daha büyük bebeklerin % 95'inde vardır.

Laboratuvar testleri: CBE için düşük riskli infantları belirleme amacı ile fizik muayenelerinde belirgin bir ateş nedeni bulunmayan infanlarda birçok laboratuvar testi araştırılmıştır (30-35).

Beyaz küre (BK) sayımı: BK sayımının 5.000-15.000/mm^3 olması birçok çalışmada düşük risk faktörü olarak bildirilmiştir. Band formu 1.500 / mm^3'den fazla olmamalıdır. Sık kullanılmasına rağmen küçük çocuklarda bakteriyemi ve bakteriyel menenjitin tanısında BK sayımının sensitivitesi ve spesitivitesi düşüktür. Bu nedenle ve kan kültürü alma ve lomber ponksiyon (LP) yapma kararı sadece BK sayımına bakılarak verilmemelidir.

Kan kültürü: Tanıda hemen yardımcı olmasa da empirik antibiyotik tedavisine başlanmadan önce kan kültürü alınmalıdır. Otomatize kan kültürü tekniği uygulandığında pozitif kan kültürü sonucu sıklıkla 24 saat içinde alınabilmektedir. Bu husus özellikle ayaktan takip edilen hastalar için önemlidir.

İnflamatuar mediatörler: CBE'ları ekarte etmek için hiçbir test tek başına yeterli değildir. Buna rağmen özellikle başta prokalsitonin (PCT) olmak üzere, C-reaktif protein (CRP) seviyelerindeki artış CBE'lar için BK sayımına göre daha iyi bir belirgeçtir (36-39).

Bu infantlara yaklaşım, yaşlarına (0-28 gün ve 29-90 gün) ve ateşlerine (≥38C°) göre kategorize edildikten sonra yapılır. Burada unutulmaması gereken husus, her hastanın ve her klinik durumun ayrı ayrı incelenmesi gerekliliğidir. Burada bahsedilen belirgeçler hastaları kategorize eder, ancak riski tamamen elimine etmez.

İdrar incelemesi: Üç ayın altındaki ateşli çocuklara idrar incelemesi ve idrar kültürü yapılmalıdır. Negatif "dipstick" veya idrar analizi neticesi tek başına üriner enfeksiyonu ekarte etmeyeceğinden, mümkünse üretral katetrizasyon veya suprapubik aspirasyon ile idrar kültürü alınmalıdır.

Gaita incelemesi: Mikroskopla her sahada en az 5 BK bulunması bakteriyeminin veya gizli salmonella enfeksiyonunun belirgeçi olabilir (39). Ancak gaitadaki lökositleri tespit etmek için Wright boyası ile boyamak her zaman mümkün olmayabilir. İshali olan 3 aydan küçük bir bebekte gaitada kan ve/veya mukus varlığında Wright boyaması yapılamaz ise gaita kültürü alınması önerilir.

Lomber ponksiyon: Ateşli bebekte önerilen LP endikasyonları şunlardır (40):

- Yaş ≤ 28 gün
- Hasta görünüm
- Bakteriyel enfeksiyon için yüksek risk kriterleri varsa
- Başvurudan önce empirik antibiyotik tedavisi almış olma
- İnvazif enfeksiyon için klinik ipucu olması (selülit, abse, mastit, omfalit, osteomiyelit)
- Konvülziyon

Akciğer grafisi: Başlangıç çalışmaları için her infanta akciğer grafisi çekilmesi gerekmez, bir meta-analiz çalışmasında pulmoner hastalık bulgusu (solunum sayısı ≥ 50 /dk, raller, ronkuslar, retraksiyonlar, wheezing, koriza, stiridor, burun kanadı solunumu veya öksürük) olmayan yaşları 3 ayın altında 361 çocuğun hiç birinde anormal akciğer grafisi bulgusu saptanmaz iken, en az bir tane pulmoner hastalık belirtisi olan 256 çocuğun 85'inde (% 33) anormal akciğer grafisi bulgusu saptanmıştır (41). Bu nedenle en az bir tane pulmoner hastalık bulgusunun olması durumunda akciğer grafisi çekilmesi faydalı olacaktır.

Yenidoğanlar (0 - 28 gün)

Yayınlanmış rehberlerin hepsinde 0-28 gün arasındaki bebekler klinik görünümlerine göre daha büyük çocuklarda olduğu gibi "iyi görünümlü" veya "hasta görünümlü" çocuklar olarak kategorize edilmemiştir. Bu nedenle rektal ısısı ≥38 C° olan tüm yenidoğanlardan klinik görünümleri dikkate alınmaksızın:

Kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü alınmalıdır. Bu çocuklar hastaneye yatırılarak CBE riski ve tedavi edilmediğinde yüksek mortalite oranı nedeni ile empirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Ampislin ve sefotaksim veya ampisilin ve gentamisin tedavisi kültür sonuçları çıkıncaya kadar bu yaş grubunda neden olan bakterileri (GBS, *E. coli* ve diğer enterokoklar, *Listeria monocytogenes, S. pneumonia, H. influenzae* ve *N. meningitidis*) kapsayacağından dolayı seçilecek tedavi rejimidir.

Gentamisine direncin yüksek olduğu bölgelerde ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilir.

28 günden küçük hasta veya letarjik görünümlü, mukokutaneöz vezikülleri olan, konvülziyon geçiren, BOS'ta pleositoz saptanan veya karaciğer fonksiyon testleri artmış infantlarda disssemine veya santral sinir sistemi *herpes simplex* virus (HSV) enfeksiyonu akla getirilmelidir. Bu durumda 60 mg/kg/gün, 3 dozda asiklovir tedavisi önerilir.

Başlangıçta asiklovir başlanmamış, ancak 48-72 saat geçtiği halde kültürleri negatif olan ve klinik olarak iyileşmeyen hastaların tedavisine asiklovir eklenebilir. Ateşli infantların tedavisinde asiklovir rutin olarak kullanılmamalıdır. Asiklovir tedavisine başlanmadan önce HSV tanısını doğrulamak için laboratuvar çalışmaları istenmelidir.

Hasta görünümlü infantlar (29 - 90 gün)

Hasta görünümlü, anormal ağlaması olan ve ateşleri ≥38,5 °C olan tüm infantlarda CBE'lara %45'lere varan yüksek oranlarda rastlandığından bu infantlara:

- Kan, idrar ve BOS kültrleri de dahil tüm laboratuvar testleri yapılmalıdır.
- Pulmoner hastalık semptom ve bulgusu olanlara akciğer grafisi çekilmelidir.
- Başlangıçta yapılan laboratuvarının sonuçları beklenmeden empirik antibiyotik tedavisine (sefotaksim veya seftriakson) başlanmalıdır. Empirik tedavide ayrıca spesifik klinik bulgular varlığında şu şekilde davranılmalıdır:
- Ampisilin (8 haftalık olana kadar Listeria'yı kapsamak için)
- Yumuşak doku enfeksiyonu belirtisi varlığında metisiline dirençli S. aureus'a karşı etkili vankomisin tedaviye eklenmelidir.

- BOS'ta pleositozu olan infantlarda sefalosporinlere dirençli S. pneumonia'nın neden olduğu menenjiti tedavi etmek amacı ile tedaviye vankomisin eklenmeli, 29-90 gün arasındaki infantlara L. monocytogenes'i düşünerek ampisilin verilmelidir.
- Hastaneye yatırılmalıdırlar.

"İyi görünümlü" infantlar (29 - 60 gün)

- Rektal ateşi ≥38 °C olan "iyi-görünümlü" infantlara CBE'nu olanların belirlenmesi için dikkatlice alınmış öykü ve fizik muayeneden sonra tam kan sayımı, kan kültürü ve BOS analizi ve kültürü de dahil olmak üzere uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.
- Bu yaş grubunda kızlarda ve sünnetsiz erkek çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sık olduğundan, idrar incelemesi ve kültürü yapılmalıdır.
- BK sayımı 5.000-15.000 / mm^3 aralığında ve band formu ≤1500 ise CBE riski düşüktür.
- İshal varsa gaita kültürü alınmalıdır.
- İyi-görünümlü infantlara LP yapılması şart olmamakla beraber, empirik tedavi verilecekse LP yapılması önerilir.
- En az bir tane pulmoner hastalık bulgusunun (solunum sayısı ≥ 50 / dk, raller, ronkuslar, retraksiyonlar, wheezing, koriza, stiridor, burun kanadı solunumu veya öksürük) olması durumunda akciğer grafisi çekilmelidir.

Periferik kan BK sayımı ≥ 20.000 / mm^3, anormal idrar bulgusu, BOS'da pleositozu veya anormal göğüs grafisi bulgusu olan çocuklara empirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (Tablo 1). Menenjiti veya pmömonisi olan infantlar hastaneye yatırılmalıdırlar. Bazı yazarlar İYE'nu olan 60 günün altındaki infantların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi görüşündedirler (40).

29-60 gün arasındaki iyi-görünümlü ve laboratuvar bulguları ve akciğer grafileri normal olan çocuklar eve gönderilerek 24 saat içinde telefon ile veya kliniğe geri çağrılarak takip edilirler. Eve gönderilerek takip altına alınan infantlara kültür sonuçları çıkıncaya kadar 50 mg/kg, tek doz seftriakson yapılabilir.

Tablo 1: 90 günden küçük CBE şüphesi olan çocuklarda empirik tedavi

Yaş	En sık Neden Olan Mikroorganizmalar	Empirik Tedavi
Yenidoğan (≤ 28 gün)	Sık: Grup B streptokok, *E. coli* Daha az sıklıkta: *L. monocytogenes*, enterokoklar, *S. aureus*, gram negatif organizmalar, *Herpes simplex* Virüs	Ampisilin ve sefotaksim veya Ampisilin ve aminoglikozid ve asiklovir *
Çocuk (29-90 gün)	Sık: *S. pneumonia, H. influenzae, N. meningiditis* Daha az sıklıkta: GBS, *E. coli, S. aureus*, enterokoklar, *L. monocytogenes*, *Pseudomonas* türleri, diğer gram negatif organizmalar	İyi-görünümlü veya BOS'ta pleositoz yok Seftriakson veya sefotaksim BOS'ta pleositoz veya hasta-görünüm Vankomisin ve ampisilin ve seftriakson veya sefotaksim

* Asiklovir 28 günden küçük, hasta görünümlü, mukokütenöz vezikülleri, konvülziyonu ve BOS'ta pleositozu olan infantlarda endikedir

Klinisyen antibiyotik tedavisi verilip verilmemesine karar verirken, bir taraftan tedavi edilmediğinde gelişebilecek CBE riskini diğer taraftan da parenteral antibiyotik kullanımının daha sık görülen ama daha az olan risklerini düşünmek zorundadır. Empirik antibiyotik tedavisi verilmeden önce LP yapılmalıdır.

61 - 90 gün arasındaki "iyi görünümlü" infantlar

Daha küçük çocuklara göre 61-90 gün arasındaki çocuklarda CBE insidansı hakkındaki veri daha az olmakla beraber, bu yaş grubundaki çocuklarda CBE riski daha büyük yaşta olanlara benzerdir (42).

Küçük çocuklarda bakteriyemi veya menenjiti ekarte etmek zor olduğundan, periferik BK sayımının normal aralığın dışında olması ise tüm kültür sonuçları çıkıncaya kadar LP yapıldıktan sonra parenteral antibiyotik tedavisine başlamak gerekir (Tablo 1). BOS ve idrar tetkikleri normalse ayaktan tedavide antimikrobiyal spektrumu ve etkisinin uzun süreli olması nedeni ile 50 mg/kg seftriakson seçilecek ilaçtır.

Klinisyen 29-60 gün arasındaki infantlarda olduğu gibi, antibiyotik tedavisi verip vermemek için karar verirken bir taraftan tedavi edilmediğinde gelişebilecek CBE riskini, diğer taraftan da parenteral antibiyotik kullanımının daha sık ama daha hafif görülen risklerini düşünmek zorundadır. Empirik antibiyotik tedavisi verilmeden önce LP yapılmalıdır.

Ayaktan takip tedavisi: İyi görünümlü, eve gönderilen, yaşları 29-90 gün olan çocuklar 24 saat içinde telefon ile veya kliniğe geri çağrılarak, alınmışsa kültür sonuçları ile birlikte tekrar değerlendirilirler. İlk vizitte parenteral antibiyotik yapılan çocuklar kültür sonuçları çıkıncaya kadar 2. doz İ.M. 50 mg/kg seftriakson için tekrar kliniğe çağırılırlar.

- Ayaktan takip edilen, empirik tedavi almakta olan infantların aşağıdaki durumlarda hastaneye yatırılarak daha geniş araştırılmaları gerekir;
- Klinik bulguların daha kötüleşmesi, ateşin kontrol altına alınamaması
- Kontamine olmadığı düşünülen herhangi bir kan kültüründe üreme
- Pozitif idrar kültürü olan infantta ateşin devam etmesi.

3-36 ay arasındaki LBOA ateşli çocuklara yaklaşım

LBOA olan iyi görünümlü çocuğa yaklaşımda esas olan bu çocukta gizli bir bakteriyel enfeksiyonu ve/veya riskini belirlemektir.

Öyküde; çocuğun fonksiyonel durumu, oral alımı, irritabilitesinin veya letarjisinin olup olmadığı ve sistemlere, solunum, üriner, gastrointestinal, yumuşak doku, eklem ve kemik, vb) ait ilgili semptomlar ve orak hücreli anemi veya üriner sistemde reflü gibi altta yatan bir hastalığının olup olmadığı soruşturulmalıdır. Aşıları tam olmayan bir çocukta gizli bakteriyemi riski daha fazla olacağından, aşı kartları incelenmelidir.

Fizik muayene; Gizli bakteriyemi için araştırılacak bir çocuk hasta iyi görünümde olmalıdır. Öte yandan, akut olarak ateşli olan ve letarji, perfüzyon bozukluğu, hipoventilasyon veya hiperventilasyon ve siyanoz gibi semptomları olan bir çocuğun toksik veya septik görünümde olduğu söylenebilir. Aksi ispatlanmadıkça bu çocuklarda CBE var olduğu kabul edilir. Kan, idrar ve menenjit düşünüldüğünde BOS kültürleri alınır, intravenöz sıvı ve antibiyotik tedavisi vermek üzere hastaneye yatırılır.

Fizik muayenede varsa anormal vital bulgular saptanır ve enfeksiyon odağının tespiti için sistem muayeneleri yapılır ve özellikle şu hususlara dikkat edilir;

- Taşikardi, takipne veya pulse oksimetre ≤ % 95
- Viral enfeksiyonların tanısını kolaylaştıracak orofarinks lezyonlarının varlığı (herpetik gingivostomatitde anterior veziküller ve *Coxackie* virüs enfeksiyonunda faringeal veziküller, vb.)
- Solunum güçlüğü belirtileri (burun kanadı solunumu, retraksiyonlar veya solunum seslerinin azalması veya raller gibi fokal akciğer bulguları
- Abdominal hassasiyet
- Peteşi, selülit ve ekzantem gibi cilt bulguları

Laboratuvar testleri: Laboratuvar testlerine hastanın yaşı, aşılanma durumu ve sonradan saptanan AOM, krup ve bronşiolit gibi enfeksiyon bulgularına göre karar verilir.

Başlangıç testleri arasında, 3 aydan küçük ateşli infantlarda olduğu gibi tam kan sayımı, periferik kanda BK sayımı, idrar analizi, kan, idrar ve BOS kültürleri ve inflamatuvar mediatörler (CRP, PCT) vardır.

Aşılanmamış bir çocukta BK sayımının ≥15.000 mm^3 veya absolü nötrofil sayımının ≥10.000 mm^3 olması gizli bakteriyemi lehine kabul edilir (42-45).

Takipne, oksijen satürasyonu ≤ %95 ve solunum güçlüğü varsa veya bu bulgular olmaksızın periferik BK sayımının ≥ 20.000 mm^3 olması durumunda akciğer grafisi çekilmelidir.

Hasta görünümde olan 3-36 ay arasındaki çocuklara yaklaşım

Hasta görünümlü veya vital bulguları stabil olmayan çocuklar kan, idrar ve gerekirse BOS kültürleri alınarak CBE riskine karşı etraflıca araştırılmalıdırlar. Takipnesi ve BK sayımı ≥ 20.000 mm^3 olanlara akciğer grafisi çekilmelidir. Bu hastalar bu yaşlarda sık görülen olası enfeksiyon ajanları (*S. pneumonia, N. meningitidis, H. influenzae* tip b) hedef alınarak tedavi edilmek üzere hastaneye yatırılmalıdırlar.

"İyi – görünümde" olanlar

Tam aşılı olmayanlar: Konjuge aşılar çağında gizli bakteriyemi oranının en fazla %5'ler oranında olduğu tahmin edilmektedir. Herd immüniteden do-

layı riskin daha da az olması muhtemeldir. Bu çocuklardaki stratejiyi ancak aşı öncesi çağda yapılan ve yayınlanan kılavuzlar belirlemektedir (45-48). Bu çocuklara şu testler yapılmalıdır;

- Tam kan sayımı
- Kan Kültürü: BK sayımı ≥ 15.000 mm^3 ise kan kültürü alınmalıdır. BK sayımı ideal bir tarama aracı değildir. Pratikte tam kan sayımı için kan alınırken kan kültürü için de kan alınır, eğer BK sayımı ≥ 15.000 mm^3 ise kan kültürü için laboratuvara gönderilir. Bazı klinisyenler her halükarda kan kültürü gönderilmesi taraftarıdır (49).
- İdrar incelemesi ve mesaneden kateterizasyon ile alınmış idrar kültürü yapılmalıdır.
- BK sayımı ≥ 20.000 mm^3 olan çocuklarda akciğer grafisi çektirilmelidir.

Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Acil Hekimleri Koleji LBOA'li yüksek riskli çocuk hastalar için yayınladıkları kılavuzlarda, tam aşılı olmayan, BK sayımı ≥ 15.000 mm^3 olan LBOA'li çocuklara kan ve idrar kültür sonuçları çıkıncaya kadar parenteral antibiyotik tedavisi önermektedir (50, 51).

Antimikrobiyal spektrumu ve etkisinin uzun süreli olması nedeni ile seftriakson (intramusküler 50 mg/kg) seçilecek ilaçtır. Penisilin ve sefalosporin alerjisi olan çocuklara alternatif olarak klindamisin (10 mg/kg intravenöz, ardından 8 saat sonra oral) verilebilir. Ayaktan takip edilen hastalar 24 saat içinde tekrar görülmelidir, eğer bu konuda şüphe varsa hasta yatırılmalıdır.

Tam aşılı olanlar: Tam aşılı LBOA'li infantlarda bakteriyemi riski % 1'in altındadır. Yapılan çalışmalar sonucunda gizli bakteriyemi gelişmesi riski çok az olduğundan konjuge aşılar çağında eskisi gibi agresif tanı ve tedavi yöntemleri artık terk edilmeye başlamıştır (52).

LBOA'li, 6 aylıktan daha büyük, tam aşılı infantlar halen İYE'nu için yaşa, cinse ve sünnet durumuna bağlı olarak risk altında olmaya devam etmektedirler. Bu nedenle bu yaş grubunda tam aşılı LBOA'li infantlarda:

24 aydan küçük kız çocuklarında ve 12 aydan küçük sünnetsiz erkek çocuklara tam idrar analizi yapılmalı ve idrar kültürleri alınmalıdır.

24 aydan büyük kız çocuklarında, 12 aydan büyük sünnetsiz erkek çocuklarında ve 6 aydan büyük sünnetli erkek çocuklarına rutin laboratuvar çalışması veya empirik antibiyotik tedavisi önerilmez. Ancak İYE'nunun semp-

tom ve bulguları varsa (dizüri, pollaküri, karın ağrısı, bel ağrısı veya yeni başlamış inkontinans), altta yatan urogenital anomalisi, geçirilmiş İYE öyküsü ve 48 saati geçen ateşi olanlara idrar analizi yapılmalı ve idrar kültürü alınmalıdır. Hib ve PCV7 veya PCV13 aşıları yapılmış olan LBOA'li çocuk hastaların idrar tetkiklerinde anormal bulgu saptandığında tedaviye başlanmalıdır.

Takip: LBOA'li parentral antibiyotik başlanan hastalar 24 saat içinde tekrar görülmelidirler. Antibiyotik başlanmayan hastalar ise eğer ateşleri devam ediyor ise 48 saat içinde tekrar görülmelidirler. Ailelere bu çocukların ateşleri daha çok yükseliyorsa, genel durumları bozulursa ve öksürük, ishal ve selülüt gibi semptom ve bulgular çıktığında acil olarak geri gelmeleri öğütlenmelidir.

Pozitif kan kültürleri: Kültür pozitifliğine rağmen 24-48 saat geçtiği halde neden olan mikroorganizmanın tanımlanamaması karar aşamasında güçlük çıkarır; Çocuğun klinik durumu ve nikroorganizmanın gram boyaması çocuğun hastaneye yatırılıp yatırılmayacağı kararının verilmesinde yardımcıdır. Bu durumda mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanından istenecek bir konsültasyon faydalı olur. Kan kültürü pozitif olan hastalar olası patojen yönünden tekrar değerlendirilmeli ve hastanun görünümüne, ateşin persistans göstermesine ve neden olan izolata göre yönetilmelidirler.

Kan kültüründe esas amaç ateş nedeni olan mikroorganizmanın belirlenmesi ve menenjit başta olmak üzere hastalığın CBE'na ilerlemesinin önlenmesidir.

Bakteriyemi için eldeki kısıtlı veriler, iyi görünümlü, afebril çocukta dahi oral antibiyotiklerin *S. pneumonia* haricindeki organizmaların yol açacağı CBE'ları önlemeyeceği göstermektedir. Ayrıca *N. meningitidis* bakteriyemisi olan hastalarda menenjit gelişmesi riski fazladır. Bu nedenle kan kültürlerinde *N. meningitidis, H. influenzae* tip b, *S. aureus* ve gram negatif çomaklar veya diğer patojenlerin ürediği çocuklar hastaneye yatırılarak antibiyotik tedavisine başlanmalıdırlar. Menenjit şüphesi varsa LP yapılmalıdır. Kan kültüründe *N. meningitidis* üreyen tüm çocuklara ve kan kültürlerinde GBS üreyen 3-6 ay arasındaki çocuklara da BOS incelemesi yapılmalıdır. Kan kültüründe *E. coli* ve. *S. aureus* üreyen 3 aydan büyük çocuklara LP yapılması gerekmez.

Kontamine kan kültürleri: Gizli bakteriyemi prevelansının azalması ile birlikte şimdi kan kültürlerinde olası patojenden daha çok kontamine bakteri-

ler üremektedir. Gram boyamada gram pozitif çomakların, koagülaz negatif gram pozitif kokların görülmesi ve yavaş üreme kontaminasyon lehinedir.

Eğer şüphe varsa mikrobiyologlardan veya enfeksiyon hastalıkları uzmanından konsültasyon istenmesi yerinde olur. Eğer takipte, çocuk iyi görünümde ve ateşsiz ise ve kan kültüründe üreyen izolatın kontamine olasılığı varsa mikroorganizma tanımlanana kadar antibiyotik başlanmadan takip edilebilir.

Takip sırasında iyi görünümde olmayan ve ateşi devam eden çocuklar tekrar incelenmelidirler ve kan kültürleri kontamine olduğuna karar verilenler tekrar araştırılmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Spraycar M, ed. Stedman's Medical Dictionary. 26th ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
2. Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. Pediatr Clin North Am. Dec 1999; 46(6): 1073-109.
3. Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child: a commentary on recent practice guidelines. Pediatrics. Jul 1997;100(1):128-34.
4. Lorin MI. Introduction and overview. Semin Pediatr Infect Dis. 1993; 4: 2-3.
5. Swindell SL, Chetham MM. Occult bacteremia. Fever without localizing signs: the problem of occult bacteremia. Semin Pediatr Infect Dis. 1993; 4: 24-29.
6. Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia in the 3-month-old to 3-year-old age group. Pediatr Ann. Aug 1993; 22(8): 487-93.
7. McCarthy PL. Fever. Pediatr Rev. Dec 1998; 19(12): 401-7; quiz 408.
8. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med. Dec 2000; 36 (6): 602-14.
9. Chase M, Klasco RS, Joyce NR, Donnino MW, Wolfe RE, Shapiro NI. Predictors of bacteremia in emergency department patients with suspected infection. Am J Emerg Med. 2012 Nov; 30(9): 1691-7.
10. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. Ann Emerg Med. Jul 1993; 22(7): 1198-210.
11. Jaskiewicz JA, McCarthy CA. Evaluation and management of the febrile infant 60 days of age or younger. Pediatr Ann. Aug 1993; 22(8):482-3.

12. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, et al. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. Apr 1992; 11(4): 257-64.

13. Baskin MN. The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. Pediatr Ann. Aug 1993; 22(8): 462-6.

14. Baraff LJ, Oslund S, Prather M. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. Pediatrics. Jul 1993;92(1):140-3.

15. Jones RG, Bass JW. Febrile children with no focus of infection: a survey of their management by primary care physicians. Pediatr Infect Dis J. Mar 1993; 12(3): 179-83.

16. Alpern ER, Alessandrini EA, McGowan KL, et al. Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteremia. Pediatrics. Aug 2001; 108(2): E23.

17. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 671.

18. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. Pediatr Emerg Care 2006; 22: 295.

19. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 293.

20. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, et al. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. Ann Emerg Med 2007; 49: 772.

21. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. Arch Dis Child 2009; 94: 144.

22. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. Acad Emerg Med 2009; 16: 220.

23. Benito-Fernández J, Mintegi S, Pocheville-Gurutzeta I, et al. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 1142.

24. Bressan S, Berlese P, Mion T, et al. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. Acta Paediatr 2012; 101: 271.

25. Nigrovic, LE, Malley, R. Evaluation of the febrile child 3 to 36 months old in the era of pneumococcal conjugate vaccine: focus on occult bacteremia. Clin Ped Emerg Med 2004; 5:13.

26. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach. J Pediatr 2011; 159:181.

27. Harper MB, Bachur R, Fleisher GR. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. Pediatr Infect Dis J. Sep 1995;14(9):760-7.

28. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med 2000; 36: 602.

29. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. Pediatrics 1997; 99: 681.

30. Dagan R, Sofer S, Phillip M, Shachak E. Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections. J Pediatr 1988; 112: 355.

31. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. Pediatrics 1994; 94: 390.

32. Dagan R, Powell KR, Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. J Pediatr 1985; 107:855.

33. Broner CW, Polk SA, Sherman JM. Febrile infants less than eight weeks old. Predictors of infection. Clin Pediatr (Phila) 1990; 29: 438.

34. Chiu CH, Lin TY, Bullard MJ. Identification of febrile neonates unlikely to have bacterial infections. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 59.

35. Crain EF, Gershel JC. Which febrile infants younger than two weeks of age are likely to have sepsis? A pilot study. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 561.

36. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, et al. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. Pediatrics 2008; 122:701.

37. Dauber A, Weiss S, Maniaci V, et al. Procalcitonin levels in febrile infants after recent immunization. Pediatrics 2008; 122:e1119.

38. Tan TQ. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections: is this the "holy grail"? Pediatrics 2008; 122:1117.

39. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. Pediatrics 1994; 94: 390.

40. Smitherman FS, Macias CG. Evaluation and management of fever in the neonate and young infant (less than three months of age). www.uptodate.com/content/ evaluation-and-management-of-fever-in-the-neonate-and-young-infant

41. Bramson RT, Meyer TL, Silbiger ML, et al. The futility of the chest radiograph in the febrile infant without respiratory symptoms. Pediatrics 1993; 92: 524.

42. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152:624.

43. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. Ann Emerg Med 1998; 31: 679.

44. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, et al. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. Pediatrics 2000; 106:977.

45. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 293.

46. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158:671.

47. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med 2000; 36: 602.

48. Bachur R, Harper MB. Reevaluation of outpatients with Streptococcus pneumoniae bacteremia. Pediatrics 2000; 105: 502.

49. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. Pediatrics 2001; 108:835.

50. Downs SM, McNutt RA, Margolis PA. Management of infants at risk for occult bacteremia: a decision analysis. J Pediatr 1991; 118: 11.

51. Lieu TA, Schwartz JS, Jaffe DM, Fleisher GR. Strategies for diagnosis and treatment of children at risk for occult bacteremia: clinical effectiveness and cost-effectiveness. J Pediatr 1991; 118: 21.

52. Avner JR, Baker MD. Occult bacteremia in the post-pneumococcal conjugate vaccine era: does the blood culture stop here? Acad Emerg Med 2009; 16: 258.

MENİNGOKOK HASTALIKLARININ LABORATUVAR TANISI

6

Dr. Nezahat GÜRLER

Istanbul Üniversitesi Istanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Istanbul

Meningokokal hastalıklar tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Olguların büyük bir kısmı çocukluk çağında görülür. Altı ay- 1 yaş arasındaki çocuklarda görülme sıklığı fazladır. Hastalığın ciddi seyirli olması, salgın yapabilmesi, enfeksiyon sonrası komplikasyonların da oluşabilmesi nedeniyle, kesin tanı için mutlaka laboratuvar tanısının yapılarak, etkenin belirlenmesi gerekir.

Meningokok enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı için, öncelikli olarak uygun örneklerden *Neisseria meningitidis* bakterisinin izolasyonu gerekir. *Neisseria meningitidis*, asemptomatik bireylerin % 3- % 30'nun nazofarenks ve orafarenksinde bulunabilir. Kış aylarının sonu ve ilkbaharda kalabalık ortamlarda, yurt, askeri birliklerde yaşayanlarda kolonizasyon (taşıyıcılık)/ enfeksiyon riski artmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler, enfekte kişilerle temasta bulunanlar, özellikle bu kişilerin aileleri, düşük sosyoekonomik durum, sigara içme alışkanlığı, aspleni, HIV gibi hastalıklar ve genetik faktörler bu bakteriyle enfeksiyon gelişmesi için önemli risk faktörleridir. Taşıyıcı bireylerde enfeksiyon oluşma olasılığı ise <% 1'dir (1, 2, 3, 4, 5, 2, 6).

Neisseria meningitidis'in oluşturduğu hastalıklardan menenjit çok ciddi seyirli, hızlı tanısının doğrulanarak tedavisinin başlatılması gereken bir hastalıktır. Klinik belirti ve birtakım bulgular menenjit ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanısını koydurursa da, kesin tanı için enfeksiyon etkeninin belirlenmesi, laboratuvar tanısının yapılması şarttır.

Meningokokal enfeksiyonlarının tanısı için kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) en sık kullanılan örneklerdir. Bunlar dışında deri ve mukozalarda oluşan purpurik, peteşiyel hemorojik döküntülerden biyopsi (punch biyopsisi), iğne aspirasyonu ile alınan örnekler, nazofaringeal örnekler, daha seyrek olarak balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi örnekler kullanılabilir. Meningokoklar, gonokoklar gibi kuruluk ve yüksek ısılara duyarlıdırlar (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12). Tek konağı insan olduğundan ve sadece insanda enfeksiyon oluşturduğundan insan vücut ısısı olan 35-37°C altında ve üzerindeki ısılarda kısa sürede canlılığını yitirebilir. Bu nedenle alındıktan sonra çok kısa sürede hemen kültürünün yapılması gerekir. Klinik örneklerin, hasta başında kültürünün yapılması önerilir. Meningokoklar antibiyotiklere de duyarlı olduklarından tek doz uygulaması bile kültür sonuçlarını etkileyeceğinden, kültür için alınacak örnekler mümkünse antibiyotik kullanılmadan alınmalıdır.

Örneklerin alınması ve transportu

Meningokokal enfeksiyonların tanısı için kan, beyin omurilik sıvısı, biyopsi örnekleri seyrek olarak sinoviyal sıvı, balgam/ bronkoalveolar lavaj sıvısı ve nazofaringeal örnekler mikrobiyolojik inceleme için alınarak çok kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır (11, 13, 14, 15, 16, 22).

Nazofaringeal sürüntü örnekleri özellikle meningokokal taşıyıcılığın araştırılması için kullanılır. Bu amaçla posterior faringeal örnekler kullanılır. İnce uçlu ekuviyonla postnazal bölgeden alınan nazofaringeal örnekler tercih edilebilir. Alınan örnekler hemen uygun besiyerlerine ekilmelidir veya Amies transport besiyerine alınabilir. Ve alındıktan sonra 5 saat içinde besiyerlerine ekilmelidir.

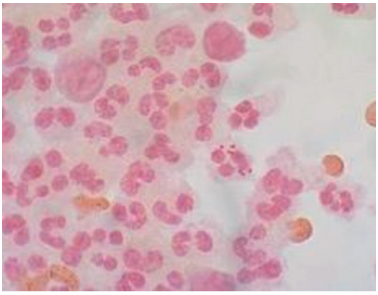
Ticari kan kültürü besiyerlerinin içinde bulunan sodyum polyan etol sulfanattan (SPS) bazı *N.meningitidis* suşları etkilenebilir. Besiyerlerindeki SPS'nin inhibitör etkisini ortadan kaldırmak için günümüzde kan kültürü şişelerine 1gr/ litre jelatin ilave edilmektedir. Beyin omurilik sıvısı örnekleri için yeterli miktarda alınabilmişse bir miktarı kan kültürü şişesine özellikle pediatrik kan kültürü şişesine ekilerek izolasyon şansı artırılabilir (14,16).

Meningokok enfeksiyonlarının tanısında mikroskobik inceleme

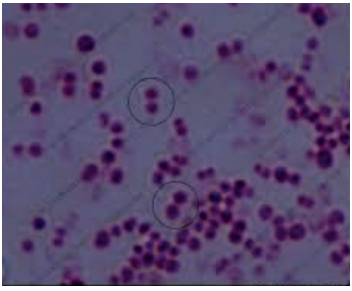
Meningokok enfeksiyonlarının özellikle, meningokoksik meninjitin tanısında mikroskopik inceleme çok önemlidir. Menenjitli hastadan alınan BOS'tan

hazırlanan gram yöntemi ile boyanmış praperatın incelenmesi çabuk sonuç vermesi açısından önemlidir, ve preparasyonda meningokoklar hücre içinde (intraselüler) veya ekstraselüler olarak gram negatif diplokoklar şeklinde görünürler. *Neisseria meningitidis* bakterisinin mikroskopta çok tipik bir morfolojisi vardır. Bakteriler çift çift ve birbirlerine bakan yüzeylerinin ortası çukur gibi görünür. Kahve tanesi, böbrek veya fasulye şeklinde görünürler. Bu görüntü menenjit kuşkusu olan hasta için çok değerli bir bilgidir. Klinik örneklerden hazırlanan preparasyonlarda bakteri çevresinde kapsülü, kolaylıkla fark edilir. Bakterinin etrafında halo gibi görünürler (Resim 1, 2 ve 3).

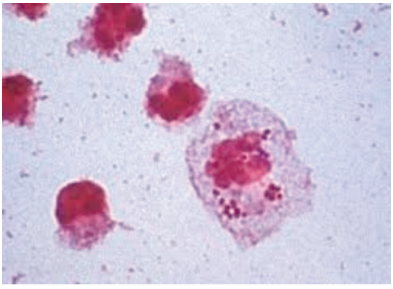
Resim 1: Gram negatif diplokoklar



Resim 2. Bakterilerin etrafında halo gibi görünen kapsüller



Resim 3: Bakterinin etrafında halo gibi görünen kapsül



Seyrek olarak klinik örnek veya kültürden izole edilen suşlar stafilokoklarla karşılaştırılabilirse de, metilen mavisi ile hazırlanan preparatlar bakterinin tipik görüntüsünün daha iyi ayırdedilmesinde yardımcı olur.

Meningokok enfeksiyonu düşünüldüğünde BOS örneğinden hazırlanan gram preparasyonu çok önemlidir. Tedavi edilmemiş olgularda tanı değeri % 80'lere çıkmaktadır.

BOS'tan preparasyon hazırlanacağında, örnek 1 ml'den fazla ise mutlaka santrifüj veya sitosantrifüjde 1000 rpm'de 10 dakika çevirilmeli, dip çökeltisinden preparasyon hazırlanmalıdır. Bu şekilde hazırlanan preparasyonda pozitif sonuç elde etme oranı yüksektir. Bazı araştırıcılar klasik santrifüjde çevirmeye oranla, sitosantrifüjde çevirmenin daha iyi sonuç verdiğini ve etkenin belirlenmesinin 10- 100 kat arttığını bildirmektedir (16).

Ancak çocuk hastalardan her zaman yeterince BOS alınamadığından, sitosantrifüj veya santrifüjde çevrilemeyebilir, bu durumda hiç olmazsa mikroskopik inceleme için hazırlanacak preparasyonda örnek lam üzerine yayılmadan, kalın bir damla halinde sürülmelidir.

Dissemine meningokoksemili hastada hemorajik peteşilerden hazırlanan gram boyamasında da meningokoklar saptanabilir. Kanda gram yayması hazırlamak çok uygun değildir. Bazen meningokoklar deklorizasyona dirençli olabilirler. Bu durum yanlış değerlendirmeye yol açabilir. Gram yöntemiyle hazırlanan örneklerde BOS'ta bakteri sayısı 10^5'in üzerinde olduğunda pozitif sonuç alınabilir. BOS'un mL'sinde 10^3 bakteri bulunduğunda preparatta pozitiflik oranı azalır ve % 25'lere kadar düşebilir. Normal koşullarda gram yöntemi ile hazırlanan örneklerde pozitiflik oranı % 60- % 90 arasındadır.

Meningokoksemiye bağlı deri lezyonlarından hazırlanan gram preparasyonunda ise hastaların % 70'inden çoğunda etken saptanabilir (3, 16). Gram boyama yöntemi hızlı bir tanı yöntemidir. Bakteriyel menenjitli hastaların % 60-90'nında etken mikroorganizmanın tanısına olanak sağlar. Yöntemine uygun şekilde, BOS'tan hazırlanan gram preparasyonunun duyarlılığı % 90, özgüllüğü ise % 98'dir. Gram yöntemiyle boyanmış preparasyonda BOS'taki bakteri konstransyonu 10^5 cfu/mL ve üzerinde olduğunda pozitiflik oranı yüksektir. BOS bulanık olduğunda, santrifüj yapılmadan yayma hazırlanabilir ve bakterilerin görülme olasılığı fazladır. Bos bulanık değilse, örnek mutlaka santrifüjde çevrilmelidir. Meningokoklal hastalıkların laboratuvar tanısı, organizmanın, kan, BOS ve deri lezyonlarından izolasyonu ile mümkündür.

Meningokokların kültür identifikasyonu

Meningokok enfeksiyonlarının tanısı için alınan örneklerden mutlaka kültür yapılmalı ve *N.meningitidis* izole edilmelidir. BOS'tan kültür yapılması tanı için altın standarttır. Bakterinin izole edilerek antibiyotiklere duyarlılık testinin yapılması önemlidir. Menenjit şüpheli bir hastadan enfeksiyon etkeninin belirlenmesi için, lomber ponksiyon yapılarak mikroskopik inceleme ve kültür yapılır. Lomber ponksiyonun yanı sıra kan kültürü de yapılmalıdır. *Neisseria meningitidis*'in izolasyonu için selektif ve selektif olmayan besiyerleri kullanılabilir.

Flora içeren klinik örnekler dışındaki örneğin beyin omurilik sıvısının selektif besiyerine ekilmesi gerekli değildir. Bu örnekler % 5 koyun kanlı veya çikolata agar besiyerlerine ekilerek kolaylıkla *N.meningitidis* izole edilebilir. Özellikle BOS örneğinden kanlı agar ve çikolata agar besiyeri dışında zenginleştirilmiş (serum, hemin, NAD vb.)sıvı besiyerlerine de ekilmelidir. Daha çok taşıyıcılık araştırmak üzere alınan nazofaringal sürüntü örneklerinin ise Thayer-Martin, New York City besiyeri gibi selektif besiyerlerine ekilmesi uygun olur (7, 13, 14, 15, 17).

Menigokokal enfeksiyonlu hastalardan alınan örneklerin ekileceği besiyerlerinin ekim yapılmadan önce oda ısısında bekletilmesi gerekir. Düşük ısılarda *N.meningitidis* zarar görebilir. Ekim yapılan besiyerleri % 5-7 CO_2'li ve nemli ortamda 35-37 ^{0}C'de inkube edilmelidir. *Neisseria meningitidis* koyun kanlı ve çikolata agar besiyerinde CO_2 li ortamda ürediğinde, küçük mavimsi-gri renkte, bazen mukoid konveks, şeffaf koloniler oluştururlar (Resim 4 ve 5).

Resim 4 ve 5: *N. meningitidis*'in küçük mavimsi-gri renkte, bazen mukoid konveks, şeffaf kolonileri

N.meningitidis katı besiyerlerinde çabuk ürer. Besiyerleri üreme kontrolü için 24, 48 ve 72 saat incelenir. 72 saatten sonra kültürler negatif sonuç olarak değerlendirilir. Beyin omurilik sıvısında mm^3'de 1000'nin üzerinde hücre görüldüğünde ve/veya BOS örneklerinde % 80'den çok polimorf nukleuslu lökosit bulunduğunda, daha önce antibiyotik kullanmamış hastalarda meningokokların izolasyon oranı % 80'in üzerinde bildirilmiştir. Anaerob BOS kültürlerinin pozitiflik oranları çalışmalarda çok farklı bildirilmektedir. Örneğin yine İngiltere'de yapılan bir çalışmada klinik olarak meningokoksik menenjit tanısı konmuş 103 hastanın sadece % 13'ünde BOS örneklerinde üreme olmuştur. Gram boyama yöntemi ve kültürün duyarlılığı antibiyotik kullanımından etkilenir. Antibiyotik kullanan hastalarda duyarlılık % 20'nin altına düşer. İngiltere'de yapılan bir çalışmada klinik olarak meningokokal menenjit tanısı konmuş, önceden antibiyotik verilmiş hastalarda kültür pozitifliği % 11- 19 arasında bildirilmiştir. Meningokokların antibiyotik tedavisi uygulanmasından 2 saat sonra, pnömokokların ise 4 saat sonra izole edilemediği bildirilmiştir. Menenjitli hastadan alınan BOS örneğinin mümkünse hasta başında besiyerine ekilmesi önerilir. Kültürde negatif sonuç alınması menejit kuşkusunu dışlamaz. Klinik örneklerden *N.meningitidis* izole edildiğinde antibiyotiklere duyarlılığı mutlaka saptanmalıdır. Meningokoklarda seyrek de olsa penisilin, kloramfenikol ve sefalosporinlere direnç saptanmaktadır.

Meningokok enfeksiyonu düşünüldüğünde, her zaman kültürde pozitif sonuç alınması söz konusu değildir. Örneğin alınma koşulları, laboratuvara ulaştırılması antibiyotik kullanımı, hatta laboratuvarda kullanılan besiyerleri kültürün başarısını etkiler. Kanda üreme olduğunda her zaman BOS'da üreme saptanmayabilir. Peteşiyel deri ve mukoza lezyonlarından yapılan meningokok kültüründe bakterilerin izolasyon oranları farklıdır. Çeşitli çalışmaşda % 69,8 hatta % 75,0 pozitif sonuç bildirilmiştir. Deri biyopsisi veya aspirasyonla alınan örnekler meningokok enfeksiyonlarının tanısında önemlidir. Peteşiyel döküntüler özellikle biyopsi örneklerinden kültür yapılmalıdır, fakat negatif sonuç alındığında meningokok enfeksiyonunu ekarte ettirmez.

Meningokokal enfeksiyonlu hasta örneklerinin ekildiği koyun kanlı agar ve çikolata agar besiyerinde üreyen koloniler önce gözle, gerekirse bir büyüteçle incelenir. Daha sonra gram preparasyonu hazırlanır. Gram preparasyonu hazırlanırken bakterinin morfolojisinin değişmemesi için ısı yerine metanolle tespit edilmesi uygundur. Gram negatif diplokoklar görülmesi,

izole edilen bakterinin meningokok olabileceğini düşündürür. *Neisseria*'ların tanısı ve diğer kok şeklindeki bakterilerden de ayırımı için oksidaz-katalaz testleri yapılır. Üreyen bakterilerin oksidaz, katalaz testleri pozitif bulunduğunda *Neisseria* cinsi olduğuna karar verilir. *Neisseria* cinsindeki patojen olan *N.gonorrhoeae*'den ve diğer *Neisseria*'lardan ayırt etmek için biyokimyasal özelliklerin incelenmesi gerekir. Ayrıca basit besiyerlerinde ve düşük ısılarda üreyebilmeleri, karbonhidratlardan özellikle glikoz-maltoz, fruktozdan asit oluşturmaları araştırılır. Glikoz ve maltozdan asit oluşturan suşlar *Neisseria meningitidis* olarak adlandırılır. Sadece glikozdan asit oluşturan suşlar ise *N.gonorrhoeae* olarak isimlendirilir (Tablo 1).

Çok nadir olarak glikoz ve maltozu fermente etmeyen *N.meningitidis* suşları izole edildiği bildirilmektedir. Maltozu fermente etmeyen suşların serogrub B veya çok nadiren C ve Y gruplarından olabildiği bildirilmiştir. Maltozu fermente etmeyen suşlar bazen *N.gonorrhoeae* ile karıştırılabilir. Böyle suşların kesin tanısı için kromojenik substratlar veya spesifik antiserumlarla tanısının doğrulanması gerekir. Polivalan antiserumlarla lam aglutinasyonu yapılır. Lam aglutinasyon testi meningokokların serogruplandırılması için sıklıkla kullanılır. Serogruplandırmanın yanısıra meningokoklar dış membran proteinlerine ve LOS antijenlerine göre de serotiplendirilebilir. *Neisseria* cinsindeki bakterilerin biyokimyasal özelliklerinin incelenmesinde laboratuvarda hazırlanan besiyerleri kullanılarak klasik yöntemlerle tanı konulabildiği gibi 4 saatte sonuç alınabilen ticari olarak temin edilen API NH kitleri ve VİTEK identifikasyon kitleri, Rapid ID-NH kitleriyle *N.meningitidis*'in kesin tanısı konur (3, 5, 14, 18, 15, 19, 20).

Meningokokların tanısında lateks aglutinasyonu gibi immunolojik testler kullanılabilir. Ticari olarak temin etmek mümkündür. Günümüzde çok fazla önerilmemektedir. Lateks aglutinasyon testinde non-spesifik çapraz reaksiyonlar sorun oluşturabilir, yanlış değerlendirilmeye neden olurlar. Örneklerin sıcak su banyosunda bir süre bekletilmesi bu yanıltıcı reaksiyonları önleyebilir. Basit ve çabuk yapılan bir testtir.

Bu kitlerle *N.meningitidis*'in gruba özel yüzey antijenleri, kapsüler antijenleri saptanabilir. Bu bakteriyel antijen testleri BOS, Kan ve idrardan etken bakterinin çabuk tanısını sağlar. Ancak duyarlılıkları düşüktür. Mutlaka gram yöntemi ve kültürde sonuçlar doğrulanmalıdır (3, 7, 13, 16, 18, 20, 21). Meningokokal antijenler idrarda da saptanabilir. İdrar örneklerinde yalancı pozitif sonuçlarla sıklıkla karşılaşılmaktadır.

Tablo 1. *Neisseria* cinslerinin ayırt edici özellikleri

Türler	Selektif Besiyerlerinde Üreme	Çikolata ve Kanlı Agarda 22 °C'de Üreme	Jeloz Besiyerlerinde 35 °C'de Üreme	Asit Oluşumu
				Glikoz
N.gonorrhoeae	+	-	-	+
N.meningitidis	+	-	V	+
N.gonorrhoeae subsp.kochii	-	+	+	+
N.lactamica	+	V	+	+
N.cinerea	V	-	+	-
N.polysaccharea	V	+	+	+
N.subflava	V	+	+	+
N.sicca	-	+	+	+
N.mucosa	-	+	+	+
N.flavescens	-	+	+	-
N.elongata subsp elongata	-	+	+	-
N.elongata subsp. glycoltica	-	+	+	+
N.elongata subsp nitroreducens (formerly CDC group M-6)	-	+	+	W+

W: Zayıf pozitif, **V:**Değişik

					Redüksiyon		Katalaz	Pigment
	Maltoz	**Laktoz**	**Sakkaroz**	**Fruktoz**	**NO_3**	**NO_2**		
	-	-	-	-	-	-	+	-
	+	-	-	-	-	V	+	-
	-	-	-	-	-	-	+	-
	+	+	-	-	-	V	+	-
	-	-	-	-	-	+	+	-
	+	-	-	-	-	+	+	-
	+	-	V	V	-	+	+	+
	+	-	+	+	-	-	+	V
	+	-	+	+	+	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	+	+
	-	-	-	-	-	+	-	+
	-	-	-	-	-	+	+	+
	-	-	-	-	+	+	-	+

Meningokokal meninjitte duyarlılık için % 22 - % 93 değerleri bildirilmektedir. *Neisseria meningitidis*'in tanısında counter-immün elektroforez, koaglutinasyon gibi diğer hızlı tanı yöntemleri kullanılabilirse de bugün rutinde çok fazla kullanılan yöntemler değildir. Duyarlılıkları ve özgüllükleri çok yüksek değildir. Bu testler gram boyamanın yerine geçemez. Kromojenik substrat konfirmasyon testi olarak kullanılan gama glutamil aminopeptidaz testi *N.meningitidis*'de pozitif, *N.gonorrhoeae*'de, *N.lactamica* ve *M.catarrhalis*'de negatiftir. Bu testlerin avantajı BOS ve diğer vücut sıvılarında canlı bakteri olmadığında bile bakteri antijeninin saptanabilmesidir.

Gram preparasyonunda bakteri görülmediği ve kültürde üreme saptanmadığı durumlarda ve iyi tedavi edilmemiş meninjitlerde pozitif sonuç vermektedir. Testlerin uygulanması kolay ve 10-15 dakikada değerlendirme yapılabilmektedir. Meningokokların tanısında ELISA yöntemi de kullanılabilir ve diğer serolojik testlerden daha duyarlıdır (12).

Birçok mikroorganizmanın hızlı, bu nedenle de erken sonuç alınabilen güvenilir olarak tanımlanmasına olanak sağlayan moleküler testler meningokokların, dolayısıyla meningokokal hastalıkların tanısında da artan sıklıkta kullanılmaktadır (1, 5, 9, 14, 22, 11, 17, 19, 20).

Meningokok ve diğer bakterilerin etken olduğu menenjitlerin tanısında kültür sonuçlarının geç alınması, gram yönteminin yeterince duyarlı olmaması, etken bakterinin dış ortam koşullarından olumsuz etkilenmesi ve antibiyotik kullanan kişilerde izolasyon şansının olmaması nedeniyle moleküler testler ve PCR testleri önerilmektedir. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri % 90'dan fazladır. PCR testi, vücut sıvılarında bulunan özellikle BOS'da bulunan çok az miktardaki bakteri DNA'sını bile saptadığından önemlidir. Bu teknikler özellikle daha önce antibiyotik kullanan hastaların tanısının doğrulanması için önemlidir.

Meningokok enfeksiyonlarının tanısında multipleks PCR testlerinin de yararlı olabileceği bildirilmektedir. PCR testleri ile bakterinin çabuk tiplendirilmesi sağlanabilir ve bu şekilde epidemi gelişmesi önlenebilir. PCR, meningokokal enfeksiyonların tanısı için kültürle kıyaslandığında hızlı, saatler içinde, güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle avantajlıdır. Kültürle tanının doğrulanması için 1-2 güne ihtiyaç duyulurken, PCR'la aynı gün sonuç alınması, meningokokal hastalıklarda özellikle menenjitte çok önemlidir.

Real-time PCR ile ilgili, meningokokal enfeksiyonlu hastalarda yapılan çalışmalarda testin duyarlılık ve özgüllüğünün % 96-100 olduğu, bunun aksine BOS ve kan kültürlerinde duyarlılığın ise % 63 olduğu bildirilmiştir (5, 23, 24). PCR testlerinin başta hızlı ve doğru sonuç vermek üzere birçok yararına rağmen, rutin kültür yöntemlerin yerini alamaz. Bu testlerle antibiyotiklere duyarlılıkları saptanamaz ve birçok hastane laboratuvarında bu testlerin rutin kullanımı zordur. Fakat bunlara rağmen PCR meningokok enfeksiyonların çabuk tanısı için önemlidir. Moleküler yöntemlerden multilokus-enzim-elektroforezi, rRNA prob tekniği, "pulse field gel electrophoresis" gibi testler meningokoklarda özellikle epidemiyolojik amaçlı kullanılan diğer tekniklerdir. Tablo 2'de menenjit etkenlerinin belirlenmesinde kullanılan testlerin duyarlılıkları gösterilmiştir.

Tablo 2. Major menenjit etkenlerinin belirlenmesinde kullanılan testlerin duyarlılığı (%).

	Kan Kültürü	BOS-(Gram)	Lateks Aglutinasyon	PCR
Neisseria meningitidis	40-60	30-89	22-93	88-94
Streptococcus pneumoniae	60-90	69-93	59-100	61-100
Haemophilus influenzae	25-90	25-65	78-100	72-92
Listeria monocytogenes	10-75	10-35	-	-
Streptococcus agalactie	80-85	80-90	-	-

Laboratuvar personeli meningokoklarla çalışırken çok dikkatli olmalıdır. Damlacık ve aerosollerle laboratuvar enfeksiyonu gelişebilir. Bu nedenle laboratuvar çalışanları düzey II biyogüvenlik kabinlerinde çalışma yapmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Apicella AM:Neisseria meningitidis, "GL Mandel, JE Bennett, R Dolin (eds): Principles and Practice of İnfectious Diseases "7.baskı kitabında s.2737-2752. Churchill Livingstone,Elsevier Philadelphia (2010).
2. Cartwright KAV:Bacterial meningitis, "G Funke (eds): Topley-Wilson's Bacteriology Vol.I 10.Baskı kitabında, s.555-580, Hodder Arnold, ASM Pres Washington D.C (2005).
3. Dankert J:Neisseria, "J Cohen, W G Powderly (eds):Infectious Diseases"2.baskı kitabında, s.2173-2187 Mosby, Edinburg (2004).
4. Hacımustafaoğlu M:Bakteriyel menejitlerde tanı ve tanıda sorunlar, Ankem Derg 2008;22(ek 2)166-170.
5. Roos KL,Tyler KL: Meningitis,Encephalitis, Brain abscess, and Empyema, "DL Kasper, AS Faucı (eds): Harrisons's İnfectious Diseases" adlı kitabında s.303-332, McGraw Hill Medical, NewYork (2010).
6. Tülek N, Fışkın-Taşdelen N: Akut bakteriyel meninjit " A Wilke Topçu, G Söyletir, M Doğanay (eds):Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji" 3.baskı kitabında s.1390-1422, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
7. Ala'Aldeen DAA:Neisseria and Moraxella" D Greenwood, R Slack, J Peutherer,M Barer (eds): Medical Microbiology, "adlı 7.baskı kitabında s.251-259 Churchill-Livingstone-Elsevier,NewYork (2007).
8. Andersen J, Backer V,Voldsgoard P, Skinhoj P, Wandall JH:Acute Meningococcal meningitidis:Analysis of features of the disease accoding to the age of 255 patients. Copenhagen Meningitis Study Grup) J Inject 1997,34:227-235.
9. Boslego JW, Tramont EC, Bartlett JG:Neisseria meningitis,SL Gorbach, JG Bartlett, NR Black low(eds)Infectious Diseases, 3.Baskı kitabında s.1650-1656 Lippincott – Williams-Wilkins Philadelphi(2004).
10. Köksal I:Neisseria türleri, "A Wilke Topçu,G Söyletir, M Doğanay(eds) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.Baskı kitabında s.2114-2122, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul (2008).
11. Mietzner TA,Morse SA:Neisseria "SP Borriello, PR Murray, G Funke(eds): Topley-Wilson's Bacteriology", Vol.2.10.Baskı kitabında s.1270-1300, Hodder-Arnold-ASM Washington DC (2005).
12. Sippel JE:Girgis NI, Kilpatrick ME,Farid Z:Laboratory Diagnosis of bacterial meningitis, Trans R Soc Trop Med Hyg 85:6(1991).

13. Brouwer MC, Tunkel AR, Van de Beek D: Epidemiology,diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis, Clin Microbiol Rev 2010,23: 467-492.

14. Elias J,Frosch M, Vogel U:Neisseria," J Versalovic,KC Carroll,G Funke,JH Jorgensen,ML Landry, DW Warnock(eds):Manual of Clinical Microbiology"10. baskı kitabında s.559-573, ASM Press,Washington D.C. (2012).

15. http://www.cdc.gov/meningitis/lab.manuel:Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis, Second edition (2011).

16. Long KS, Manuselis G:Neisseria species and Moraxella catarrhalis,"CR Mahon, DC Lehman, G Manuselis(eds): Diagnostic Microbiology "3.baskı kitabında,sayfa 438-460, Saunders-Elsevier, Philadelphia (2007).

17. Popovic T, Ajello G Facklam R: Laboratory Manual for the Diagnosis of Meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae, WHO/CDS/CSR/EDC/99.7

18. Günaydın M:Bakteriyel menenjitlerin laboratuvar tanısı Ankem Der,1994; 8(3):291-294 erken tanısında lateks aglutinasyon testinin duyarlılığı, İnfeksiyon Derg:1992:6:183

19. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA(eds):Medical Microbiology, 7.baskı, s.248-257 Elsevier. Saunders, Philadelphia (2013).

20. Ni H, Knight AI, Cart Wright K et al:Polymerase chain reaction for diagnosis of menengococcal meningitis, Lancet 1992;340:1432.

21. Kristiansen BE, Ask E, Jenkins A, Fermer C, Radstrom P, Skold O:Rapid diagnosis of meningococcol meningitis by polymerase chain reaction, Lancet 1991 337:1568

22. Kumandaş S, Gündüz Z, Kurtoğlu S,Üzüm K, Sümerkan B:Bakteriyel menenjit etkenlerinin

23. Ragunathan L, Ramsay M, Borrow R, Guiver M, Gray S, Kaczmarski EB: Clinical features, Laboratory fındings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey. Meningococcal meningitis:1997 Survey report.J ınfect 40:74-79 (2000).

24. Wu HM,Corderio SM, Harcourt BH, Carvalho SGM, Azevedoj: Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae meningitis diagnosis, BMC Infec Dıs: 2013,13:26.

7 MENİNGOKOK ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Dr. Nuran SALMAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Istanbul

Meningokok enfeksiyonları % 10'lara varan mortalite oranları nedeni ile tüm dünyada ciddi sağlık sorunu oluşturmaktadır. Erken tedavi ölümü ve sekellerin ortaya çıkmasını önlemektedir. Meningokoksik hastalık bakteryel menenjit şeklinde (olguların % 15'i) veya septisemi (olguların % 25'i) ya da iki durumun kombinasyonu şeklinde (% 60 olgu) karşımıza çıkar. Menengokokseminin klinik bulguları her zaman belirgin olmayabilir hatta peteşi gözlenmeyebilir. Ateş ve peteşisi olan çocuklarda İngiltere Sağlık Komisyonu'nun önerileri şöyle özetlenebilir (1):

İntravenöz seftriaksonun meningokok enfeksiyonu riski taşıyan şu çocuklara derhal verilmesi gereklidir (kan kültürü veya PCR için örnek alarak):

- Peteşi yayılırsa
- Döküntü purpurik olursa
- Bakteriyel menenjit bulguları varsa
- Meningokoksik septisemi bulguları varsa
- Çocuk sağlık personeline hasta gibi gözüküyorsa

Tüm meningokoksemi veya meningokoksik menenjit olgularına aşağıdaki durumlarda lomber ponksiyon yapmak kontrendikedir;

- Intrakraniyal basınç artışı bulguları
- Şok
- Çok yaygın purpura

- Koagulasyon anormallikleri
- Solunum yetmezliği

Antibiyotik tedavisi

Meningokoksik septisemi ve menenjit için penisilin G (250.000-400.000/kg/gün) halen ilk tercih edilen antibiyotiktir. Sefotaksim (200 mg/kg/gün) veya seftriakson (100 mg/kg/gün) penisilin yerine verilebilir. Tedavi süresi 7 gündür. Penisiline rölatif dirençli (MIC 0.1-1.0mg/gün) *N.meningitidis* Avrupa, Kanada ve A.B.D.'den rapor edilmiştir. Halen bu isolatların oranları çok düşüktür ve günümüzde tedavi protokollerini etkilememektedir. CDC meningokok isolatlarında rutin antibiyotik direncine bakılmasını önermemektedir (1, 2, 3).

Destekleyici tedavi

Menengokoksemi hayatı tehdit eden ve vakaların %15'inde sekel bırakabilen bir septisemidir. Tüm sepsis olgularında yapıldığı gibi öncelikle hastanın havayolu, solunumu ve dolaşımını değerlendirilerek bu yaşamsal bulguları güven altına alınmalıdır. Son yıllarda acil vakalarda amaca yönelik tedavi uygulaması ile mortalitenin azaltılması sağlanabilmektedir. Tedavinin amacı doku hipoksisini azaltmak, kardiyovasküler ön ve arka yükünün dengelenmesini sağlayarak hemodinamik stabiliteyi oluşturmaktadır (1, 2, 3).

Oksijenizasyonun düzenlenmesi

Sepsiste düzeltilmesi öncelikle gerekli bozukluk hipoksemidir. Hipoksemi dolaşım yetersizliği, solunum kaslarının sekonder fonksiyon bozukluğu veya nonkardiyojenik pulmoner ödemden kaynaklanan intrapulmoner şantlara bağlıdır. Hipoksemiyi önlemek ve perifere oksijen ulaşımını düzenlemek için kalbin atım hacmini ve de kanın oksijen taşıma kapasitesini de arttırmak gerekmektedir. Bunun için şu formülden yararlanılır.

Kanın oksijen taşıma kapasitesi = Hb x 1.34 x 0_2 sat + (Pa Oa x 0.003)

Kardiyovasküler destek

Ön yükü arttırmak: Sepsis ve septik şokta vazodilatasyon geliştiği için her hastaya damar yolundan bolus şeklinde 20 mL/kg % 0.9 NaCl verilmelidir. Şokta bu sıvı gerekirse 1 saatte 2-3 defa tekrar verilir. Şoktaki hastanın da-

mar yolu açılamazsa kemik içi (intreosseoz) yolla sıvı verilmelidir. Şokta kolloid ve/veya kristaloid kullanımı tartışmalı bir konudur.

Kalp karşılama gücünü arttırmak : Damar yatağı doldurulduktan sonra dolaşımı düzeltmek için katekolaminler verilebilir. Sıklıkla dopamin 7.5-10 mg/kg/dk başlanır. Adrenalin ve noradrenalin de verilebilir.

Arka yükün azaltılması : Septik şokun erken evrelerinde miyokard yetersizliği gelişmektedir. Buna etkili nitoprusid veya nitrogliserin güçlü vazodilatötördürler. Eğer şok bu ilaçlara dirençli ise, amrinon veya milrinon verilebilir.

Asit-baz ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi

Sepsis ve özellikle septik şokta metabolik asidoz gelişir. Sodyum bikarbonat verilmesi hücresel miyokord fonksiyonları üzerine olumlu etki sağlaması dışında sistemik ve pulmoner damar direncini azaltacaktır. Hipopotasemi, hiperkapni, hiperglisemi veya hipoglisemi de kontrol altına alınması gereken metabolik dengesizliklerdir.

Hematolojik destek tedavileri

Anemi oksijen taşıma kapasitesini bozacağı için aneminin önlenmesi gereklidir. Trombositopeni damar içi pıhıtılaşma sonucu gözlenir. Nötrofil sayısının ileri derecede azaldığı durumlarda ciddi enfeksiyonlar açısından risk oluştuğu için G-CSF ve G-M-CSF gibi büyüme faktörleri verilebilir. Sepsiste inflamatuvar olayların başlaması ile koagülasyon sistemi aktif hale geçmektedir. Bunun sonucunda trombin yapılır; trombini inhibe edecek AT-III ve faktor Va ve VIII a'yı inhibe eden protein C azalır. Pıhtıları önlemek için tedavide aktive protein C verilmiştir. Aktive protein C faktör Va ve VIII a'yı inhibe ederek trombin oluşmasını ve monositten sitokin yapımını engeller. Bir çalışmada 28 günlük mortaliteyi % 6,1 azalttığı gösterilmiştir (4, 7). Çocuklarda bu ajan ile yapılan bir randomize çalışma etkinliğinin gösterilememesi nedeni ile durdurulmuştur. Yine bu koagulasyon bozukluğu için denenen antiendotoksin antikor ve spesifik antikoagulan tedaviler de başarısızlık ile sonuçlanmıştır.

Renal destekleyici tedavileri

Böbrekler tüm vücutta en çok kan alan ikinci organdır. İdrar miktarı ve kreatinin klirensi perfüzyon durumunun en iyi göstergeleridir. Sepsiste akut böbrek yetmezliği ve hatta sıvı yüklenmesi sık gözlenir. Menengokoksik

septisemi ve şokta sürekli renal yerine koyma tedavileri önemli bir destekleyici tedavidir. Bu nedenle venovenöz hemofiltrasyon kullanılır.

Nütrisyonel destek:

Nütrisyonel desteğin amacı pozitif nitrojen dengesini sağlamaktır. Bu amaçla immun sistemi uyarıcı beslenme ürünleri; dallı zincirli amino asitler, glutamin, taurin, arginin, glisin ve omega-3 yağ asitleri kullanılabilir. Omega-3 doymamış yağ asitleri TNF ve 1L-1'in salgılanmasını etkiler.

Yeni tedaviler

Son yıllarda antiinflamatuvar ve proinflamatuvar artmış mediatörlerin „temizlenerek" immünohomeostaz oluşturulması gündeme gelmiştir (5, 6). Bu nedenle plazmaferez kullanılmıştır. Plazmaferezde plazmanın tam kandan ayrıştırılarak yerine albumin veya sentetik plazma ürünlerinin konulması söz konusudur. Plazma „exchange" de aynı amaçla kullanılır. Erişkinde bu yöntemin mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Çocukta ise çalışmalar kısıtlıdır. Vücut dışı membran oksijenizasyonu (ECMO) yenidoğanda pulmoner hipertansiyon tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Meningokoksik sepsiste ECMO 2 araştırmada değerlendirilmiştir. Goldmanın serisinde ECMO yararlı bulunurken, Luyt ARDS'si olan meningokoksik şokta yararlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Kemoprofilaksi

Meningokok enfeksiyonlarında ev içi temaslarda bulaş riski 500-800 kat artmıştır. Temasın tipine göre kemoprofilaksi verme kararı alınmalıdır. İnvazif meningokok enfeksiyonu olan kişilerle yakın temaslı olanlara ilk 24 saat kemoprofilaksi verilmesi gereklidir. Hastanın oral sekresyonları klinik tablonun ortaya çıkmasından 7 gün öncesinden başlayarak bulaştırabilir. Uzun uçuşlarda indeks olgunun yanında oturanlara da kemoprofilaksi önerilir. Meningokoksik hastayı entübe eden, solunum desteği sağlayan ve aspire eden sağlık çalışanları da kemoprofilaksi azalmalıdır. Kemoprofilakside çocuklar rifampisin kullanırken, erişkinlere tek doz seftriakson, rifampin (gebeler hariç) ve siprofloksasisin verilebilir (6). Tedavide penisilin kullanılmış ise olguya taburculuk sırasında nazofarengeal taşıyıcılığı önleyen rifampin veya siprofloksasisin verilmelidir.

Tablo 1. İnvazif meningokoksik hastalıkta ve yüksek riskli temaslılarda kemoprofilaksi

İlaç Adı	Doz	Süre
Rifampin	<1 ay 5mg/kg/po	2 gün
	≥1 ay 10mg /kg/po	
	2 doz (maks:600mg)	
Seftriakson	<15 yaş 125mg/im	Tek doz
	≥15 yaş 250mg/im	Tek doz
Siprofloksasin	≥18 yaş 500mg/po	Tek doz
Azitromisin	10mg/kg maks. 500mg	Tek doz

KAYNAKLAR

1. Woods C.W Neisseria Meningitidis. in. RM Kliegman, RE Berhman, HB Jenson BF Statton eds. Nelson Textbook of Pediatrics, Saunders, Philadelphia, 2007: 1167.
2. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. Pickering LK, BAKER CI, Kimberlin DW, Long SS, eds. Redbook 2012: Report of the committee on infectious Diseases, Elk Grove Village,İL: AAP 2012: 502-504.
3. Apicella MA. Neisseria meningitidis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.eds. Principles and Practice of İnfectious Diseases. 7th ed, Philadelphia: Churchill Livingstone 2010: 2737-52.
4. Arnal LE, Stein F.Pediaricseptic shock: Why has mortality decreased? Sem.Ped. İnf.Dis. 2003; 14: 166-172.
5. Fortenberry JD. Paden ML.Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis: experience and promise. Semin. Ped.İnf.Dis.2006 ; 17: 72-79.
6. Karaböcüoğlu M.Sepsiste destek tedavileri ve yeni yaklaşımlar. 39. Türk Pediatri Kongresi 17-22. Haziran 2003, Kapadokya, ÖZET KİTABI: 49-55.
7. Mohammed I.Nonas SA.Mechanisms, detection and potential management of microcirculatory disturbances in sepsis. Crit. Care Clin. 2010, 26: 393-408.

EPİDEMİYOLOJİ

8

Dr. Mehmet CEYHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Meningokok enfeksiyonları aşı ile korunulabilen hastalıklar arasında en sık olmasa bile, en ağır seyredenlerin başında gelmektedir. Bütün dünyada önemli bir sağlık problemidir. Her yıl dünyada yaklaşık 500.000 invazif meningokok enfeksiyonu ve 50.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (1). Değişik gruplarda hastalık riski daha yüksektir. Her 100.000 kişilik popülasyonda gelişmekte olan ülkelere seyahat eden A.B.D. vatandaşlarında 0,48, normal A.B.D. popülasyonunda 0,34, Birleşik Krallık ve Singapur'dan Suudi Arabistan'a giden hacılarda 2000 yılında 25-30, A.B.D'li hacılarda 1987 yılında 640, menenjit epidemileri sırasında menenjit kuşağında yer alan ülkelerde ise 800 olarak bildirilmiştir (2). Meningokoklar (*Neisseria meningitidis*) bakteriyel menenjit etkeni olan diğer bakteriler arasında epidemilere yol açma özelliği ile ayrıcalık taşır. Şimdiye kadar 13 serogrup tanımlanmışsa da, bunların sadece beşi (serogrup A, B, C, W135 ve Y) insanda sık, ikisi (serogrup X ve Z) ise seyrek olarak hastalık yapabilir. Diğer serogrupların nonpatojen olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde geçmiş yıllarda gelişmiş ülkelerde şimdi görüldüğü gibi serogrup C hastalığı yaygınken, son yıllarda muhtemelen Hac'dan taşınan suşlara bağlı olarak W135 enfeksiyonlarında artış gözlenmektedir.

Risk faktörleri

Meningokok enfeksiyonlarına duyarlılığı kapsül polisakkaridine karşı gelişen Ig G tipi antikorların varlığı belirler. Bu bakterisidal aktivitede komplemanın da önemli rolü vardır. Bu ne-

denle kompleman eksiklikleri ve herediter properdin eksikliği olan hastalar invazif meningokok hastalıkları yönünden risk altındadır. Bakterinin kanda öldürülmesinde dalağın da çok önemli rolü vardır. Her ne kadar infantlarda serum bakterisidal antikorların yetersizliği; kompleman bozukluğu, humoral immün bozuluk durumları, aspleni ve HIV/AIDS'de immun yetmezlik; sigara içme ve solunum yolu enfeksiyonlarında mukozaya yapışmayı kolaylaştıran nazofaringeal irritasyon; temas riskinin artması nedeniyle hasta ile yakın temas edenler (sağlık çalışanları, aile bireyleri), kalabalık ortamlar (öğrenciler, askerler, hacılar, öpüşme ve barlar, diskolar) risk faktörleri olarak sayılabilirse de, meningokok enfeksiyonları sağlıklı bireylerde de görülebilir (3, 4).

Hastalık yükü

Meningokok menenjiti epidemilerinin ilki 1805 yılında Cenevre'de Vieusseux tarafından tanımlanmıştır (5). İlk kez 1887 yılında Wichselbaum tarafından kültürlerde izole edilmiştir (6). Son yüzyılda Sahra güneyi Menenjit kuşağı adı verilen bölgede ortaya çıkan meningokokal menenjit epidemileri bilinmektedir. Bu bölgede her 5-10 yılda bir büyük epidemiler yaşanmaktadır (7). Her yıl ABD'de 3.000, Avrupa'da ise 7.700 meningokok hastalığı rapor edilmektedir (8). Antibiyotik öncesi dönemde diğer etkenlere bağlı menenjitlerede olduğu gibi % 100'e yakın fatalite bildirilmekte iken, 1930'lu yıllarda Flexner antiserumunun kullanılması sonucunda ölüm oranı % 30'lar civarına düşürülmüştür (16). Daha sonra çok sayıda tedavide etkili antibiyotiklerin kulanıma girmesine rağmen mortalite % 10'a kadar düşmüş ancak ortadan kalkmamışıtr. Mortalitenin azalması sonucu daha yüksek oranda ve uzun süre yaşayan hastaların yaklaşık % 15-20'sinde de önceden bilinmeyen ekstremite kaybı, nörolojik sekeller ve işitme kaybı gibi komplikasyonlar gözlenmiştir. A.B.D'den 2006 yılında yapılan bir yayında hastaların 1,4'ünde amputasyon, 2,1'inde hemipleji, 2,8'inde ataksi, 6,2'sinde konvulsif hastalık, 9,6'sında ise deri nekrozu ve işitme kaybı bildirilmiştir (9). Bu da hastalığın önemini artırmıştır.

Akut bakteriyel menenjitlerde en sık görülen üç ajandan önce *Haemophilus influenza* tip b rutin aşılama sonrası özellikle gelişmiş ülkelerde ve Türkiye'de artık görülmemeye başlanmış, son yıllarda da rutin pnömokok aşılaması ile pnömokok menenjitleri ve diğer invazif hastalıkları azalmaya

başlamış ve meningokok bakteriyel menenjitte en sık rastlanan ajan haline gelmiştir (11).

Neisseria menigitidis enfeksiyonu geçiren insanların çoğunda hastalık asemptomatik seyrederken, bazen sepsis ve menenjit gibi invazif hastalıklara da neden olabilir. Yıllık insidansının 100.000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir (8,12). Hastaların % 10-14'ü etkili antibiyotik tedavisine rağmen kaybedilir ve % 20-40'ında nörolojik sekeller gelişir (10). Meningokok hastalığının en belirgin klinik bulguları ateş, döküntü ve menenjittir, ancak hastalığın belirti ve bulguları diğer bakteriyel, riketsiyal ve viral enfeksiyonlardan kolaylıkla ayrılamaz (13). Meningokoka bağlı enfeksiyonlar her zaman ağır klinik tablolar oluşturmaz. Vakaların yaklaşık 1/3'ünde ateş dışında klinik semptomun olmadığı okult bakteriyemi, 1/3'ünde klinik semptom ve bulgularla seyreden bakteriyemi ve diğer 1/3'ünde ise menenjit görülür. Menenjitte hastalar genellikle ani başlayan ateş, başağrısı, fotofobi ve genel vucut ağrısı ile başvururlar. Hastaların %20'sinde konvulziyonlar gözlenir (10). Hiperaktivite ve letarji oldukça sıktır. Hastaların çoğunda döküntü gözlenir bu döküntü başlangıçta makülopapuler özelliktedir, ancak hastalık ilerledikçe peteşiyal ve purpurik özellik kazanır (10). Her ne kadar peteşiyal döküntü meningokok enfeksiyonları için tipik olarak kabul edilirse de, bakteriyel menenjitin sık görülen diğer iki etkeni (pnömokok ve Hib) ile gelişen enfeksiyonlarda da aynı tipte döküntü gözlenebilir. Enterovirüsler döküntü özelliği nedeniyle meningokok enfeksiyonları ile benzer klinik görüntü veren diğer mikroorganizmalardandır. Meningokok enfeksiyonu geçiren hastaların %10-20'sinde ağır sepsis ve meningokoksemi ile birlikte yaygın purpurik döküntü gözlenir, bu tablo purpura fulminans olarak adlandırılır (8, 10). Bu tablodaki hastalarda prognoz genellikle kötüdür. Çoğunlukla multiorgan yetmezliği ile birlikte septik şok mevcuttur. Meningokok enfeksiyonlarında menenjitin bulunması genellikle prognozun daha iyi olduğunun göstergesidir (8, 14). Çünkü hastanın enfeksiyonu belirli bir bölgede lokalize edebildiğini gösterir. Menenjitli hastalarda prognoz daha iyi iken, bakteriyemi yani meningokoksemi tablosunda mortalite oldukça yüksektir. Hastaların % 10 –20'sinde kalıcı sekeller görülür (10). Bu sekeller purpuraya bağlı ekstremite kayıpları, greft gerektiren deri kayıpları ve serebral infarktlar olarak sayılabilir. Menenjitli hastalarda sensorinöral tipte işitme kayıpları % 20-40 oranında görülmektedir, ancak sekel oranı Hib ve pnömokok menenjitlerine göre daha düşüktür (8, 10, 13, 15).

Bulaşma

Meningokoklar insanların % 10'unun üst solunum yolunda kolonize halde bulunurlar ve insandan insana damlacık yoluyla bulaşırlar (16). Bakterinin neden olduğu enfeksiyonlar gelişmekte olan ülkelerde genellikle 2 yaşın altında, gelişmiş ülkelerde ise 10 yaşın üzerinde görülür (11). Genellikle sporadiktir, ancak özellikle kalabalıklar halinde birarada toplanılan belli dönemlerde, örneğin hac sırasında epidemiler ortaya çıkmaktadır (17). Uluslararası yolcular hem meningokokal hastalık kapma hem de hastalığın global olarak yayılmasına katkıda bulunma potansiyeline sahiptirler. Örneğin hac sezonunda 140 ülkeden 2 milyon civarında hacı Mekke'yi ziyaret etmektedir (18). Geçtiğimiz on yılda görülen birçok salgın nedeniyle hac/umre vizesi almak için ACWY polisakkarit aşı ile aşılanma zorunlu hale gelmiştir (2).

Afrika menenjit kuşağı ülkelerini ziyaret edenlerde meningokal hastalık maruziyet riski artmaktadır (2, 18). Yerel salgınlara dünyanın her yerinde rastlanılabilir. Ilıman bölgelerde vakaların çoğu kışın meydana gelir. Sahra altı Afrika'da, Senegal'den Etiyopya'ya kadar olan bir çizgi (Afrika "menenjit kuşağı") ile belirlenen alanda, kuru mevsim (Kasım-Haziran) sırasında büyük salgınlar meydana gelir (Şekil 1). Bu alanda her 3-5 yılda bir ortaya çıkan epidemiler yanında, hastalığın sıklığı da giderek artmaktadır (19). Risk taşıyan hastaların birçoğunda bulaşma riski de artmaktadır (20).

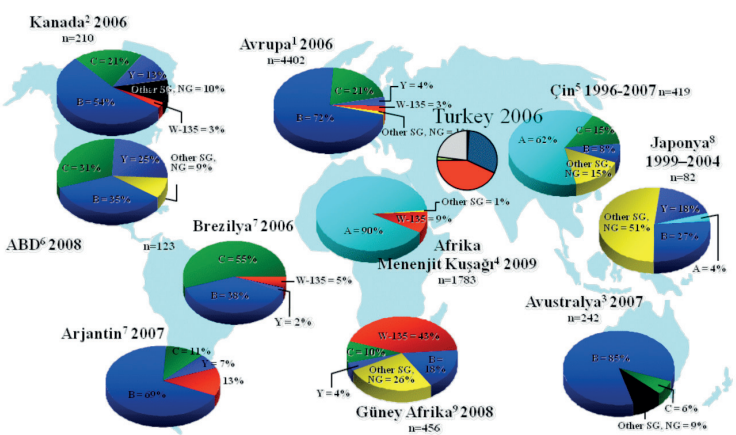
Şekil 1: Afrika menenjit kuşağı

Serogrupların coğrafi dağılımı

Meningokok enfeksiyonları bütün ülkelerde görülebilir. Gelişmiş ülkelerde genellikle sporadik vakalar şeklinde görülmektedir, ancak Afrika menenjit kuşağında önce Grup A'ya, daha sonra ise W135'e bağlı epidemiler uzun yıllardan beri bilinmektedir (11, 21, 22). Bunun dışında 1985 yılından sonra Kuzey Amerika ve İngiltere'de özellikle üniversite yurtlarında ve okullarda tip C'ye bağlı epidemiler gözlenmiştir (22). Daha önce sporadik vakaların etkeni olarak bilinen W135 meningokok enfeksiyonları ise ilk kez 2000 ve 2001 yıllarında Suudi Arabistan'da hac sırasında epidemi şeklinde karşımıza çıkmıştır (22). Özellikle islam ülkelerinde hacdan yayılan, bu gruba bağlı epidemiler gözlenmektedir (11).

Serogrupların dağılımı yıla ve coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Son yıllarda dünyanın değişik bölgelerinde sık görülen serogruplar Şekil 2'de görülmektedir. Örneğin serogrup A Afrika ve Çin'de invazif meningokok enfeksiyonlarının sık rastlanan etkeni iken, Avrupa ve Amerika kıtalarında seyrektir (23-25). Serogrup B ve C ise bu bölgelerde en sık rastlanan tiplerdir. *N. meningitidis* serogrup C buralarda sıklıkla okul ve toplum bazlı salgınlara neden olur. Daha seyrek görülen serogruplardan Y kuzey Amerikada, W135 ise Suudi Arabistan'a hacı gönderen ülkelerde giderek artan sıklıkta izole edilmektedir.

Şekil 2: Dünyada *N. meningitidis* serogruplarının dağılımı



Ülkemiz gibi ılıman iklim kuşağındaki ülkelerde meningokok enfeksiyonları daha çok kış aylarında görülmektedir. Bunun nedeni soğuk havalarda insanların daha çok kapalı ortamlarda bir arada bulunmasıdır.

Grup A meningokoklar özellikle Afrika'daki menenjit kuşağında gözlenen menenjitlerin en sık rastlanan nedenidir (7, 22). A.B.D. ve Avrupa ülkelerinde nadiren görülür.

Grup B meningokoklar gelişmiş ülkelerdeki endemik hastalıkların çoğunda etkendir. Bazı Avrupa ülkelerinde meningokok enfeksiyonlarının % 80'inden sorumlu olan bu bakteri A.B.D.'de % 30-40 oranında etkendir (22). Ülkemizde de şu anda en sık bulunan serogruptur (11).

Grup C hastalığı gelişmiş ülkelerde % 25-40 oranında etkenken, 1990'lı yıllarda Kuzey Amerika'da ve İngiltere'de epidemilere neden olmuştur (26). Grup Y ve W135 1990'lı yıllara kadar daha çok kompleman eksikliği olan hastalarda enfeksiyon oluştururken, grup Y'ye bağlı hastalık oranı Kuzey Amerika'da 1989'da % 2'den 1992'de % 10,6'ya, 1996'da ise % 32,6'ya çıkmıştır (22, 26). W135 meningokok enfeksiyonları ise daha çok 2000 ve 2001 Hac epidemileri sonrası gündeme gelmiştir.

Son epidemiler

Son epidemi A.B.D.'inde New York'tan bildirilmiştir. Onikisi 2012 yılının Kasım ve Aralık aylarında görülen ve 2010-2012 yıllarında homoseksüel erkeklerde ortaya çıkan 18 vaka bildirilmiştir (27). Onu HIV enfekte olan vakalarda Aralık 2012'de 5 ölüm olmuştur. Bu bölgede 0,16/100.000 olan insidans ilgili grupta 12,6/100.000'e yükselmiştir.

Ayrıca 2012 sonunda Şili Sağlık Bakanlığı sürveyans sistemi meningokokal hastalıkta bir artış bildirmiştir . Bu ülkede 2011'de 52 vaka görülürken, 2012'de (1 Ocak-13 Aralık) 88 vaka rapor edilmiştir. Tanımlanan serogruplar arasında en sık görülen % 42,5 ile W135 olmuştur. Artıştan etkilenen iki bölgede başlıca serogrup da W135'dir (MR bölgesinde % 86). Diğer bölgelerde serogrup B ağırlığı devam etmektedir. Özellikle 5 yaş altındaki vakaların % 94,7'si serogrup W135'dir (28). Bunun üzerine Şili Sağlık Bakanlığı ACYW konjuge aşıyla aşılama kararı almış, once aşıyı 9 ay-4 yaş arası çocuklara, 2013 başından itibaren de 9 aylıktan itibaren herkese uygulamaya başlamıştır.

Yaşa göre hastalık sıklığı

İnvazif meningokok enfeksiyonları en sık yaşamın ilk 5 yılında görülür. En sık görüldüğü dönem 1 ve 6 aylar arasıdır. Neonatal enfeksiyonların oranı 6-23 ay arasındaki çocuklar kadardır. Doğumu takiben, anneden geçen bakterisidal antikor düzeyi giderek azalır. Bir çalışmada A.B.D.'de doğan çocukların % 50'sinden fazlasının kanında sık görülen meningokok serogruplarına karşı antikor bulunduğu rapor edilmiştir (29, 30). Altı-23 ayda bu oran % 25'e düşmektedir.

İngiltere ve Fransa'da adolesan ve genç erişkin dönemlerinde ikinci bir insidans piki gözlenmektedir (29). A.B.D.'de de kolej ve üniversite öğrencilerinde epidemiler bildirilmişse de, ikinci pik belirgin değildir (30).

Taşıyıcılık

Meningokok enfeksiyonlarında kaynak çoğunlukla asemptomatik yaşıyıcılardır. Pnömokok enfeksiyonlarında taşıyıcılar genellikle çocuk, hastalananlar yetişkin iken, meningokok enfeksiyonlarında taşıyıcılık yaşla artmaktadır. Bu nedenle kaynak genellikle taşıyıcı yetişkinlerdir. Taşıyıcılık oranı %10-20 civarındadır.

Ülkemizde durum

Türkiye'de yapılan çalışmalarda çok farklı rakamların elde edilmiş olmasının nedeni örneklerin lokal merkezlerden seçilmesi ve farklı yaş gruplarından olmasıdır (31-33). Bu çalışmalarda taşıyıcılık oranı % 1,23 ile % 21,0 arasında bulunmuştur. Ülkemizde mortalite oranları ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu da yayınlarda meningokok enfeksiyonu için kabul edilen tanımların farklılığından kaynaklanmaktadır. Bazı yayınlarda bütün menenjit vakaları meningokok enfeksiyonu olarak kabul edilmiş, bazılarında ise taşıyıcılar da hesaplamalara dahil edilmiştir.

Çocuk vakalarla ilgili de bazı lokal çalışmalar mevcuttur. Bunların içerisinde Özdal (34) ve Tüysüz'ün (35) çalışmaları en fazla vaka içermektedir. Sırasıyla 140 ve 143 vakadan oluşan bu serilerde hastaların en fazla 2-5 yaş grubunda toplandığı görülmektedir. Bu durum ülkemizde maternal antikorların daha geç elimine olması ile ilgili olabilir.

Türkiye'de taşıyıcılarda yapılan lokal çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Ankara'da 1996 yılında en sık serogrup B (% 47,5) bulunurken, W135

% 10,0, Y % 7,5, A % 6,7, C ise % 3.3 bulunmuştur (33). İstanbul'da 1997 yılında en sık seogrup C'ye (% 27,8), daha az olarak da serogrup A ve B'ye %11,1) ve serogrup W135'e (% 5,5) rastlanmıştır (36). Aynı ilde 2000 yılında taşıyıcıların % 53,0'ü serogrup Y olarak rapor edilmiş, serogrup C'ye ise hiç rastlanmamıştır (31). Manisa'da 2001-2002'de % 35,2 serogrup B, % 28,1 A, % 11,2 ise W135 saptanmıştır (37). İstanbul'da 2005 yılında taşıyıcılarda en sık görülen serogrup W135 olmuştur (% 35,2) (38).

Hastalarla ilgili yapılmış ilk çalışmada Ankara'da 1974-1981 yılları arasında invazif izolatların % 32'si serogrup B, % 20'si A, % 16'sı ise C olarak gruplandırılmıştır (39). Aynı ilde 1987 yılında izole edilen suşların tamamına yakını serogrup C olarak bildirilmiştir (40).

Türkiye'de bütün ülkeyi yansıtan menenjit surveyansı çalışması 2005 yılında başlanmış ve ülkenin 0-15 yaş grubunun 1/3'üne hizmet veren 13 farklı merkezden menenjit tanısı alan vakalardan BOS örnekleri toplanarak, PCR yöntemi ile etken taraması yapılmaya başlanmıştır (11). Çalışmanın ilk iki yılında çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin % 56,5'inde etkenin *N. meningitidis*, % 22,5'inde *S. pneumoniae* ve % 20,5'inde Hib olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Meningokok serogruplarından W135 % 42,7 ile ilk sıradabulunmuş, onu % 31,1 ile B izlemiştir.

Tablo 1: Pediatrik bakteriyel menenjit etkenleri (2005-2006)

Bakteri	İzolat Sayısı	Yüzde (%)
Neisseria meningitidis		
Serogrup W135	59	42,7
Serogrup B	43	31,1
Serogrup A	1	0,7
Serogrup C	-	-
Serogrup Y	3	2,2
Gruplandıralamayan	32	23,2
Total	138	56,5
Streptococcus pneumoniae	55	22,5
Haemophilus influenza type b	50	20,5
Total	243	100

Meningokok vakalarının çoğunluğu bir yaşın altındaki çocuklardır. Avrupa ülkelerinin birçoğunda gözlenen adolesan dönemindeki ikinci pik ülkemizde yoktur. Vaka sayılarında askerlik döneminde ikinci bir artış beklense de, adolesanlardaki ikinci artış döneminin gözlenmemesi ülkemizin meningokok aşılama politikası açısından önemlidir.

İzolatlarda kültürde üretilen meningokokların çoğunluğunun fenotipik olarak W135:2a:P1.5.2, yani 2000-20001 yıllarında Suudi Arabistan'da hac sırasında salgına neden olan suş olduğu, genotipik olarak da invazif özellik taşıyan ST11 olduğu görülmüştür. Dolayısıyla ülkemizdeki serogrup W135 dominansının temel nedeninin bu serogrubun hac ziyaretleri sırasında taşınma olduğu düşünülmüştür.

Nitekim surveyansın sonraki iki yılında (2007-2008) muhtemelen Hac epidemisinin zayıflamasına bağlı olarak W135 serogrubunun, buna bağlı olarak da meningokokların oranı azalmış, pnömokok oranları ile benzer düzeylere inmiştir (Tablo 2). Bu dönemde en sık rastlanan meningokok serogrubu % 35,1 oran ile B olmuştur.

Tablo 2: Pediatrik bakteriyel menenjit etkenleri (2007-2008)

Bakteri	İzolat Sayısı	Yüzde (%)
Neisseria meningitidis		
Serogrup W135	19	17,6
Serogrup B	38	35,1
Serogrup A	9	8,3
Serogrup C	-	-
Serogrup Y	-	-
Gruplandıralamayan	42	39,0
Total	108	40,4
Streptococcus pneumoniae	98	36,8
Haemophilus influenza type b	61	22,8
Total	267	100

Takip eden 2009-2010 yıllarında serogrup W135 *N. meningitidis* oranı yeniden artmış (% 56,1), toplam meningokok oranı % 57,5 ile *S. pneumonia*'nın (% 31,8) iki katına yaklaşmıştır (Tablo 3). Hib menenjitlerinin oranı ise %6,1'e düşmüştür. Bu değişimde 2006 yılında Hib, 2009 yılında da pnömokok aşılarının ülkemizin ulusal aşı şemasına dahil edilmesi ve % 90'ın üzerinde uygulanması etkili olmuştur.

Tablo 3: Pediatrik bakteriyel menenjit etkenleri (2009-2010)

Bakteri	İzolat Sayısı	Yüzde (%)
Neisseria meningitidis		
Serogrup W135	23	56,1
Serogrup B	3	7,3
Serogrup A	15	36,6
Serogrup C	-	-
Serogrup Y	-	-
Gruplandıralamayan	-	-
Total	41	57,5
Streptococcus pneumoniae	21	31,8
Haemophilus influenza type b	4	6,1
Total	66	100

Ancak serogrup W135 oranlarındaki artışın nedeni bu suşun importasyonu olmalıdır. Bu durumu belirlemek için hac ziyareti için Suudi Arabistan'a giden bir grup hacıdan seyahat öncesi ve sonrası nazofarinks kültürleri alınmış ve meningokok kolonizasyonu yönünden değerlendirilmiştir. Hacıların dönüşünde boğazda meningokok pozitifliğinin arttığı, bunların çoğunun serogrup W135 olduğu, seyahat öncesi negatifken seyahat sonrası pozitif kültür sonucu olan 39 hacının hepsinde saptanan serogrubun W135 olduğu saptanmıştır (Tablo 4) (41).

Tablo 4: Hacılardan ziyaret öncesi ve sonrası alınan boğaz kültürlerinde meningokok pozitifliği ve serogrup dağılımı

Seyahat öncesi	Seyahat sonrası
• No: 472	• No: 296
• Pozitif: 63	• Pozitif: 81
- 52 (W135)	- 74 (W135)
- 9 (B)	- 5 (B)
- 1 (A)	- 1 (A)
- 1 (Y)	- 1 (Y)

39 seyahat öncesi negatif, seyahat sonrası pozitif vaka: Hepsi W135

Serogrup W135'in hacılar aracılığı ile ülkemize importe edildiği görülmektedir. Hacılara 4 valanlı polisakkarid aşının zorunlu olarak uygulanması kendilerini invazif meningokok hastalığından korumakta, ancak yurda dönüşlerinde bakteriyi etraflarındaki çocuklara bulaştırmalarını engellememektedir. Bu durum hacılara polisakkarid aşı yerine konjuge aşı yapılması ile önlenebilir. Nitekim Sağlık Bakanlığı bu yönde bir karar almıştır ve uygulama hazırlığı içerisindedir. Surveyansın 2011 ve 2012 yıllarındaki verileri de bu düşünceyi doğrulamaktadır (Tablo 5). Görüldüğü gibi serogrup W135 % 56,5 oranı ile en sık saptanan tiptir.

Tablo 5: Pediatrik bakteriyel menenjit etkenleri (2011-2012)

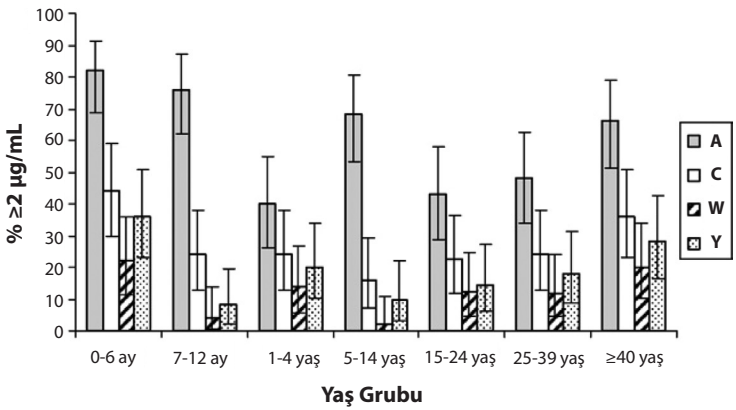
Bakteri	İzolat Sayısı	Yüzde (%)
Neisseria meningitidis		
Serogrup W135	26	56,5
Serogrup B	3	6,5
Serogrup A	3	6,5
Serogrup C	-	-
Serogrup Y	-	-
Gruplandıralamayan	14	30,5
Total	46	66,6
Streptococcus pneumoniae	21	30,5
Haemophilus influenza type b	2	2,9
Total	69	100

Görüldüğü gibi Türkiye'de son yıllarda serogrup W135'e bağlı hastalıklarda bir artış yaşanmaktadır. Ancak meningokok serogruplarının dağılımında zaman içerisinde değişim yaşandığı unutulmamalıdır. Bundan 15-20 yıl önce veya 10 yıl sonra aynı serogrupların aynı oranlarda görüleceğini tahmin etmek mümkün değildir. Nitekim ülkemizde çok sayıda merkezden değişik yaş gruplarındaki sağlıklı bireylerden toplanan serumlarda dört farklı serogruba karşı değişik oranlarda pozitiflik saptanmıştır (Şekil 3) (42). Yani surveyans boyunca hiç saptamadığımız serogrup C ile de Türk halkı bir dönem temas etmiştir. Bu da serogrupların zaman içinde değişebildiğini göstermektedir. Serogrupların zaman içerisinde değişimi diğer ülkelerde de gözlenmiştir. Bu değişimde önemli bir faktör de kapsül değişikliği (capsular switching)'dir. Kapsül değişimi B, C ve W135 serogrupları arasında gerçekleşir ve bakterinin immün sistemden kaçmasını sağlar (43).

Sonuç olarak *N. meningitidis* bütün dünyada olduğu gibi, ülkemizde de ciddi sağlık problemlerine ve mortaliteye, ekonomik kayba ve hem sağlık personelinde, hem de halkta paniğe neden olmaktadır. Şu anda ülkemizde en sık rastlanan serogrup W135 olmakla birlikte, zaman içerisinde 5 farklı serotip de invazif hastalıklara neden olabilir. Aşı politikasına yön vermek açısından, meningokok hastalıklarının epidemiyolojisinin sürekli izlenmesi gerekir.

Şekil 3: Sağlıklı Türk popülasyonunda serogrup-spesifik IgG konsantrasyonları ≥2 µg/mL olanların yüzdelerinin yaşa göre dağılımları *

***Serogrup B'ye karşı antikor bakılmamıştır.**



KAYNAKLAR

1. Meningococcal vaccines: Polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. WHO position paper.Weekly Epidemiological Record 2002;77:329–40. Available at http://www.who.int/wer
2. Wilder-Smith A. Meningococcal disease: risk for international travellers and vaccine strategies. Travel Med Infect Dis 2008;6:182-186.
3. Rosenstein NE, Bradley A, Perkins MD, et al. Meningococcal diseases. N Engl J Med 2001; 344:1378-1388.
4. Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. Immunol Res 1993;12:295-311.
5. Danielson L, Mann E. The history of a singular and very mortal disease, which lately made its appearance in Medfield. Med Agric Reg 1806;1:65-69.
6. Tsai CM, Frasch CE, Mocca LF. Five structural classes of major outer membrane proteins in Neisseria meningitides. J Bacteriol 1981;146:69-78.
7. Greenwood B. Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93:341-353.
8. Granoff DM, Harrison LF, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA(eds). Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008:399-434.
9. Flexner S. Experimental cerebrospinal meningitis and its serum treatment. JAMA 1906;47:560-572.
10. Edwards MS, Baker CJ. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. J. Pediatr 1981; 99:540-545.
11. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis 2008;14:1089-1096.
12. Harrison LH. The worldwide prevention of meningococcal infection. Still an elusive goal. JAMA 1995;273:419-421.
13. Apicella M. Neisseria meningitides. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, Kelvin GV (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Vol 2. Elsevier/Churchill Livingstone, New York, 2005; p. 2498-2513.
14. Frasch CE. Development of meningococcal serotyping. In: Vedros NA (ed). Evolution of Meningococcal Disease. Vol 2. CRC Press: Boca Raton, Fla, 1987;pp.39-55

15. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344:1378-1388.

16. Broome CV. The carrier state: Neisseria meningitidis. J Antimicrob Chemother 1986;18(Suppl. A):25-34.

17. Harrison LH, Dwyer DM, Maples CT, Billmann L. Risk of meningococcal infection in college students. JAMA 1999;281:1906-1910.

18. Memish ZA. The Hajj: communicable and noncommunicable health hazards and current guidance for pilgrims. Euro Surveill 2010; 15:19671.

19. William A. Perea. "Epidemiology and Control of Meningococcal Meningitis in Africa: RecentExperiences and future Challenges. Global Forum of Vaccine, 2006.

20. Emonts M, Hazelzet JA, de Groot R, Hermans PW. Host genetic determinants of Neisseria meningitidis infections. Lancet Infect Dis 2003; 3:565-577.

21. Decosas J, Koama JB. Chronicle of an outbreak foretold: meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. Lancet Infect Dis 2002;2:763-765.

22. Schwartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. Clin Microbiol Rev 1989;2(Suppl):S118-124.

23. http://www.euibis.org/php/meningo_stack_chart.php?item= serogroup & year = 2006.

24. http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09pdf/acs-dcc-04.pdf.

25. http://www.who.int/csr/disease/meningococcal / Bulletin Meningite 2009_ S27 _31.pdf

26. Brooks RB, Woods CW. Neisseria meningitidis outbreaks in the United States, 1994-2002. Presented at the 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, Calif.,2004.

27. Weiss D, Antwi M, Del Rosso P, et al. MMWR January 4, 2013 / 61(51);1048-1058.

28. Instituto de Salud pública de Chile. Ministerio de Salud. Formas clínicas y manejo inicial de enfermedad meningocóccica por serogrupo W135. Ord. B 51 N°4012. http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/d15f143d1d5dbafee040010164010de5.pdfLast accessed 4th March 2013.

29. European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance (EU-IBIS) Network. Invasive Neisseria meningitidis in Europe 2006. Health Protection Agency, London 2006. www.euibis.org.

30. Shepard CW, Rosenstein NE, Fischer M; Active Bacterial Core Surveillance Team. Neonatal meningococcal disease in the United States, 1990 to 1999. Pediatr Infect Dis J 2003;22:418-422.

31. Bakir M, Yagci A, Ulger N, et al. Asymtomatic carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in relation to Streptococcus pneumoniae and Hae-

mophilus influenzae colonization in healthy children: Apropos of 1400 children sampled. European Journal of Epidemiology 2001;11:1015-1018.

32. Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B, Akcali S, Ozkutuk N, Degerli K, Kurutepe S. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of Neisseria meningitidisin primary school children in Manisa, Turkey. Ann Acad Med Singapore.2004;33:758–762.

33. Ercis S, Koseoglu O, Salmanzadeh-Ahrabi S, et al. 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;29:411-420.

34. Özdal G. Evaluation of the patients admitted to our clinic with diagnoses of meningococcal diseases, between 2000 and 2005. Dicle University School of Medicine. Diyarbakir, Turkey. Medical Speciality Thesis.

35. Tüysüz B, Özlü İ, Erginel A. Meningokok Hastalıklarının Epidemiyolojisi: 140 Hastalık Bir Çalışma. Türk Pediatri Arşivi 1992;27:32-35.

36. Punar M, Çağatay AA, Özsüt H, et al. İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik Neisseria meningitidis taşıyıcılığı. Klimik Derg 2001; 14: 17-18.

37. Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B, Akcali S, Ozkutuk N, Degerli K, Kurutepe S. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of Neisseria meningitidisin primary school children in Manisa, Turkey. Ann Acad Med Singapore.2004;33:758–762.

38. Karabela Ş. Meningokok taşıyıcılarında serogrup dağılımı. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2007;38:115-119.

39. Berkman E, Ozben G. Meningococcic meningitis epidemic in Ankara. Mikrobiyol Bul.1982;16:101–106.

40. Tuncer AM, Gür I, Ulya E. One daily ceftriaxone for meningococcemia and meningococcal meningitis. PIDJ 1988;7:711-713.

41. Ceyhan M, Celik M, Demir ET, et al. Acquisition of meningococcal serogroup W-135 carriage in Turkish Hajj pilgrims who had received the quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine. Clin Vacccine Immunol 2013 20:66-68.

42. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer B, et al. Age-specific seroprevalence of serogroup C meningococcal serum bactericidal antibody activity and serogroup A, C, W135 and Y-specific IgG concentrations in the Turkish population during 2005. Vaccine 2007;25:7233-7237.

43. Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, et al. Capsular switching of Neisseria meningitis. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:271-276.

9 MENİNGOKOK ENFEKSİYONLARINDAN GENEL KORUNMA ÖNLEMLERİ

Dr. Ergin ÇİFTÇİ

Ankara Üniversitesi Ankara Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilm Dalı, Ankara

Meningokok hastalığına eğilim yaratan en önemli faktör etkenin nazofarengeal taşıyıcılığıdır. Diğer önemli faktörler kalabalık yaşam koşulları, yoksulluk, sigara içilmesi veya sigara dumanına maruz kalmak, viral solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi ve fagositoz bozukluğu olarak sayılabilir. Bunlar arasında okul ve yatakhane gibi kalabalık yaşam koşulları önemli bir özellik taşır. Bunun yanında dans etmek, partilere katılmak, barlara gitmek gibi nispeten küçük gruplarda uzun süre yakın temas olması da riski arttırır. Öpüşme, içecek ve yiyeceklerin paylaşılması da kişiden kişiye bulaş riskini arttırır. Bütün bu eğilim yaratan durumlardan teorik olarak davranışsal yaklaşımlarla korunmak mümkün gibi görünse de bunların pratikte uygulanması mümkün görünmemektedir. Bu nedenle meningokok enfeksiyonlarından genel korunma önlemi meningokok enfeksiyonu geçiren hasta ile temas sonrası profilaksi uygulaması ile sınırlı görünmektedir (1-3).

Meningokok taşıyıcılığı

Sağlıklı insanın nazofarinksinde *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Meningokokların taşıyıcıdan taşıyıcıya geçişinin muhtemelen solunum yoluyla olduğu düşünülmektedir. Meningokok gibi korkulan bir organizmanın nazofarinkste varlığı ve hastalık gelişiminin

yokluğu araştırmacılara başlangıçta çelişkili gelmiştir. Farklı meningokokal serogrupların keşfinden önce yapılan bir araştırmada, nazofarinksteki meningokokların beyin omurilik sıvısından izole edilen suşlarla hazırlanmış anti-meningokok serumuyla agglütine olmadığı gösterilmiştir. Bu araştırma sonucuna dayanarak bu mikroorganizmalar *parameningokok* olarak isimlendirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan araştırmalar, parameningokok da dahil olmak üzere, bilinen dört meningokok serotipinin menenjite sebep olduğunu göstermiştir. Zamanla, nazofarinkste meningokok taşıyıcılık oranı ile toplumdaki salgının başlangıcı, yükselişi ve düşüşü arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır (1-3).

Birinci Dünya Savaşı sırasında İngiliz ordusunda benzer bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler, nazofarinkste meningokok taşıyıcılık oranı % 20'yi aştığında baskın olan meningokok serotipi ile toplumda bir salgın ortaya çıkma tehlikesini arttırdığına inanılması sonucunu doğurmuştur. Askeri kamplardaki salgınlarda, yeni taşıyıcıların ortaya çıkışı çok hızlı gelişirken, salgın olmayan zamanlarda, askeri ya da sivil topluluklarda yeni taşıyıcıların ortaya çıkışı belirgin olarak daha yavaştır (1).

Yapılan bir araştırmada meningokok taşıyıcılığı kronik, aralıklı ve geçici olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Kronik taşıyıcılığın, sürekli olarak 2 yıla kadar uzayabildiği gösterilmiştir. Aynı araştırmada nezle gibi diğer bakteriyal floradaki artış ile ilişkili olmayan faktörlerin meningokoklar üzerine etkisi olmadığını, buna karşın streptokok farinjiti ve nazofarinks florasındaki diğer bakterileri arttıran her hangi bir durumun, varolan meningokok sayısını azalttığı gösterilmiştir (4).

Greenfield ve arkadaşları (5) salgın olmayan bir dönemde, klinik olarak önemli bir meningokok enfeksiyonuna maruz kalmamış ailelerde taşıyıcılık oranını araştırmışlardır. Elde edilen suşların % 88'i gruplandırılabilmiş, bunların büyük çoğunluğunu serogrup B oluşturmuştur. Toplam 32 aylık araştırma süresi boyunca, grubun % 18'i en az bir kere taşıyıcı hale gelmiştir. Taşıyıcılık süresi ortalama 9,6 ay olarak gerçekleşmiş ve % 38'i 16 aydan uzun sürmüştür. Erişkin erkeklerin % 19-38 ile en yüksek oranda taşıyıcı oldukları saptanmıştır. Erişkin erkekler % 50'sinde organizmaları eve taşıyan bireyler olmuştur. Böyle bir olay gerçekleştiğinde çocuklarda ve kadınlardaki taşıyıcılık oranı erişkin erkeklerle kıyaslanabilir seviyelere çıkmıştır. Meningokokların bulaş oranının, bu gibi koşullarda, birçok patojenle kıyaslandığında nispeten düşük olduğu kanısına varılmıştır (5).

İnsan tutum ve davranışlarında yapılan değişikliklerin, meningokok taşıyıcılığını azalttığına ve sonuçta oluşabilecek invazif hastalığın önlenebileceğine ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Taşıyıcılılıktan invazif hastalığa geçiş

Nazofaringeal meningokok taşıyıcılığından invazif meningokok hastalığına geçişte muhtemelen birçok faktörün birleşimi sorumludur. İnvaziv meningokok hastalığı öncelikle meningokok ile yeni enfekte olmuş kişilerde oluşmaktadır (1-3).

Edwards ve arkadaşları (6), 36 hastadan 31'inde hastalıktan 2 hafta önce negatif nazofarengeal kültür olduğunu ve bunların 4'ünde ise hastalık gelişiminden bir gün önceki kültürün negatif olduğu saptamışlardır. Kalan 36 hastanın 5'inde ise hastalığın başlangıcından 4 gün önce kültür pozitif bulunmuştur. Diğer çalışmalar meningokok salgınlarının faringeal taşıyıcılık yüksek olduğu zamanlarda değil, enfeksiyon bulaş hızının arttığı zamanlarda olduğunu bulmuşlardır. Eş zamanlı viral enfeksiyon varlığı nazofaringeal meningokok taşıyıcılığı kazanılmasını etkileyebilir. Yapılan bir ev içi temas çalışmasında, son zamanlarda üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları hikâyesi olanlarda daha yüksek taşıyıcılık saptanmıştır (1, 6, 7).

Bir başka araştırma da, *Mycoplasma* enfeksiyonunun meningokok menenjiti gelişimine katkıda bulunan bir etken olabileceğini göstermiştir (8).

Meningokok taşıyıcılığında kemoprofilaksi

Nazofarengeal meningokok taşıyıcılığı için ilk kullanılan ilaçlar sülfonamidler olmuştur. Kısa süreli sülfadiazin kullanımının meningokok taşıyıcılığı uzun süreliğine ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Sülfonamid kullanımı ile taşıyıcı oranını azaltması vaka sayısının da azalması ile sonuçlanmıştır. "Eğer taşıyıcı yoksa vaka da yoktur" çıkarımının yapılmasına neden olan bu gözlemler meningokok hastalığını önlemede en önemli yaklaşımın kemoprofilaksi olduğunu göstermektedir. Zaman içinde sülfonamid dirençli meningokokların yaygın olarak saptanması, sülfonamidlerin profilakside başarısızlığının gösterilmesi ve daha etkili alternatiflerin ortaya çıkmasıyla sülfonamidlerin kemoprofilakside kullanımı sona ermiştir. Kemoprofilaksi-de sülfonamidlerin terk edilmesiyle, 1963 yılından sonra alternatif ilaçlar üstüne oldukça yaygın araştırmalar yapılmıştır. Ancak sülfonamidlere hassas

olduğu bilinen meningokok suşlarının halen kemoprofilakside kullanılmaları mümkündür (1-3).

Penisilinler nazofaringeal taşıyıcılığı eradike etmede yetersiz bulunmuş, yüksek dozlarda taşıyıcılığı ortadan kaldırsa da, ilaç kullanımının bırakılmasından hemen sonra taşıyıcılığın tekrarladığı gösterilmiştir (1-3).

Minosiklin, tüm serogruplara karşı etkin olmasına karşın vestibüler sistemi etkileyerek sıklıkla baş dönmesi, mide bulantısı, kusma gibi yan etkilere yol açması nedeniyle proflakside kısıtlı kullanım alanı bulabilmiştir (2-3).

Rifampin taşıyıcılığı hızlıca yok etmekte ve bu tedavi etkisini 6 ile 10 haftaya kadar sürdürmektedir. Buna karşın eradikasyon oranı %80-85 dolayındadır. Rifampin tedavisi alan hastaların %10 ile %27'sinde rifampin dirençli suşlar ortaya çıkmaktadır. Tek doz verilen diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında, toplam 4 doz gerektirmesi rifampinin önemli bir dezavantajdır. Rifampin hastalarda idrarı kırmızıya boyamaktadır, hastaların %25'inde başka yan etkiler de görülür. Gebelerde kullanılamaması ve doğum kontrol hapları gibi bazı ilaçlarla etkileşime girmesi de rifampinin olumsuz yanlarıdır (1-3).

Seftrikason profilakside en yaygın kullanılan ilaçlardan biri haline gelmiştir. Tek doz intramüsküler seftriakson uygulamasıyla %97'nin üzerinde taşıyıcılık eradikasyonu elde edildiği gösterilmiştir. Yüksek etkinliğinin yanında seftriaksonun avantajları, tek doz uygulanması ve gebelikte kullanılabilmesi, olumsuz yanı ise intramüsküler enjeksiyona bağlı ağrıya yol açmasıdır (1-3).

Siprofloksasin ve ofloksasin oral tek doz sonrası etkin olarak meningokok taşıyıcılığını eradike etmektedir. Kinolonların gebe kadınlarda ve çocuklarda kullanımının onayı yoktur. Diğer taraftan florokinolon dirençli meningokok vakaları tüm dünyada rapor edilmektedir (1-3).

Azitromisinin tek doz verilmesinin asemptomatik taşıyıcıda meningokok eradikasyonunda rifampin kadar etkili olduğu bulunmuştur (9).

Eritromisin, trimetoprim, sefaleksin, oksitetrasiklin ve nalidiksik asit meningokoklara karşı in vitro olarak etkili olmasına karşın profilakside başarısız olmuşlardır. Bu ilaçların başarısızlığından ilacın gözyaşı ve tükürükte yeterli bakterisidal etkinliğe erişememesinin sorumlu olduğu düşünülmüştür (10).

Bugün için profilakside en çok tercih edilen üç ilaçla ilgili kullanım önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Meningokok hastalığı ile temas sonrası antibiyotik profilaksisi

Antibiyotik	Doz	Süre
Rifampin Bebekler <1 ay Çocuklar >1 ay Erişkinler	 5 mg/kg, 12 saatte bir, oral 10 mg/kg, 12 saatte bir, oral 600 mg, 12 saatte bir, oral	 2 gün (4 doz)
Seftriakson Çocuklar <15 yaş Çocuklar >15 yaş	 125 mg, IM 250 mg, IM	 1 doz 1 doz
Siprofloksasin Erişkinler >18 yaş	 500 mg, oral	 1 doz

Kemoprofilaksi verileceklerin belirlenmesi

Meningokok hastalığı geçiren hasta ile yakın temas eden kişilerde enfeksiyon gelişme riski artmıştır. Kemoprofilaksi, meningokok hastalığı ile yakın temasta bulunma nedeniyle yüksek risk altındaki kişilere verilmelidir. Bu riskli durumlar Tablo 2'de verilmiştir. Meningokok enfeksiyonu geçiren çocuk ile hastalığın başlamasından önceki 7 gün içinde evde, kreşte ve anaokulunda temas edenlere ve çocuğun oral sekresyonları ile temas etmiş olan herkese antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Profilaksi tercihen hastaya tanı konulduktan sonraki ilk 24 saat içinde verilmelidir. Bu süre içinde profilaksi verilemeyenlerden de ilaç esirgenmemeli, ancak süre uzadıkça hastalık gelişme olasılığının arttığı dikkate alınmalıdır. Sekonder vakalar genelde ilk vakadan 10 gün sonra ortaya çıktığından yakın temaslılar en az 10 gün yakın takip edilmelidir. Ancak 10 günden daha uzun sürelerde ortaya çıkan sekonder vakalar bildirilmiştir. Profilaksi kesin koruyucu olmadığından, yakın temasta bulunanlar dikkatlice takip edilmeli ve ateş olduğunda hastalık açısından değerlendirilmelidirler (1-3). Okul, taşıma ve işyeri teması gibi düşük riskli durumlar için kemoprofilaksi önerilmemektedir (1-3).

Tablo 2: Meningokok hastalığı ile temasta bulunan artmış riske sahip kişiler

- Ev halkı
- Çocuk bakım merkezleri ve anaokulunda bulunanalar
- Salgın sırasında okul ve üniversitede bulunanlar
- Öpüşerek; yiyecek, mutfak eşyaları, gözlük, su şişeleri ya da ağza temas eden herhangi bir şey paylaşarak hastanın oral sekresyonları ile doğrudan temas edenler
- Hastaya ağızdan ağıza solunum, endotrakeal entübasyon, endotrakeal tüp uygulaması yaparak, direkt hasta sekresyonları ile temas eden sağlık personeli

Sekonder vakaların önemli bir kısmı hızlı başlangıç gösterdiğinden, kemoprofilaksi kararının verilmesi için temas edenlerden kültür almanın hiçbir değeri yoktur (1-3).

Hastane personeli artmış risk altında değildir ve kemoprofilaksi almaları gerekmez; Ancak ağızdan ağıza resüstasyon ya da endotrakeal entübasyon yapan medikal personel profilaksi almalıdır (1-3).

Tüm temasta bulunan kişilerin hemen ve aynı anda tedavi edilmesi esastır. Aksi takdirde zaten profilaksisi tamamlanmış temasta bulunan kişiler tedavi edilmemiş taşıyıcılar tarafından enfekte edilebilir (1-3).

İndeks vakanın seftriakson ile tedavisi taşıyıcılığı eradike etmektedir. İndeks vaka eğer penisilin veya ampisilin kullanılarak tedavi edildiyse, meningokokların ev halkı ya da topluma yeniden bulaşmasını önlemek için hastaneden taburcu olmadan önce uygun profilaksiyi almalıdır (1-3).

Hastanede yatan meningokok enfeksiyonlu hastalara, etkili tedavi başlangıcından itibaren ilk 24 saat içinde mutlaka damlacık izolasyon önlemleri uygulanmalıdır (1-3).

KAYNAKLAR

1. 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: 929-935.
2. Apicella MA. Neisseria meningitidis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Preactice of Infectious Diseases, 7th, Edition, 2010. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Churchill Philidelphia: Livingstone Elsevier; 2011: 2737-2752.
3. Gold R. Neisseria meningitidis. In: Long SS, Pickering LP, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Pennsylvania: Churchill Livingstone Inc; 2003: 748-756.
4. Rake G. Studies on meningococcus infection. VI. The carrier problem. J Exp Med 1934; 59: 553-576.
5. Greenfield S, Sheede PR, Feldman HA. Meningococcal carriage in a population of "normal" families. J Infect Dis 1971; 123: 67-73.
6. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch CH, et al. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. Scand J Infect Dis 1987; 9: 105-110.
7. Olcen P, Kellander J, Danielsson D, et al. Epidemiology of Neisseria meningitidis prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease. Scand J Infect Dis 1981; 13: 105-109.
8. Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W, et al. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. JAMA 1990; 264: 1271-1275.
9. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW Jr, et al. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by Neisseria meningitidis. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 816-819.
10. Hoeprich PD. Prediction of antimeningococcic chemoprophylactic efficacy. J Infect Dis 1971; 123: 125-133.

MENİNGOKOK AŞILARI

10

Dr. Ali Bülent CENGİZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Neisseria meningitidis (*N. meningitidis*) yalnızca insanların nazofarinksinde bulunan, kapsüllü veya kapsülsüz olabilen Gram negatif bir diplokoktur (1-4). İnvazif meningokok enfeksiyonları genellikle meningokoksemi (septisemi), menenjit veya her ikisinin birlikteliği şeklinde ortaya çıkar (1, 2). Meningokoksemi ve menenjit gibi bir invazif hastalık oluşturan *N. meningitidis* suşları hemen hemen daima kapsüllüdür (2).

N. meningitidis'in kapsül tiplerine göre bilinen en az 13 serogrubu olmasına rağmen yol açtığı invazif hastalıkların tamamına yakını 6 serogruptan (A, B, C, W-135, X ve Y) biri ile gelişmektedir (1-3, 5-9). Serogrup A ve X'in kapsülleri istisna olmak üzere invazif hastalık ile ilişkili meningokok kapsül polisakkaridleri sialik asit ünitelerinden oluşur veya sialik asit üniteleri içerir (2).

Meningokok hastalığı sporadik olarak veya salgınlar şeklinde görülür (3). Dünyada her yıl 500.000-1.200.000 kişide invazif meningokok hastalığı geliştiği ve bunların en az %10'unun (50.000-135.000 kişinin) öldüğü hesaplanmaktadır (2, 5).

İnvazif meningokok hastalığı (meningokoksemi ve menenjit) için majör bir konak risk faktörü serumda koruyucu (tip spesifik bakterisidal) antikorların olmamasıdır (2, 6). Serum bakterisidal antikorları gelişmeden önceki ve maternal antikorları azaldıktan sonraki dönemde bebekler ve küçük çocuklar meningokok hastalığı gelişmesi açısından en yüksek riske sahiptir (2). İnvazif meningokok hastalığı her yaşta görülebilirse de endüstrileşmiş ülkelerde hastalığın en sık görüldüğü yaş grupları

2 yaşından küçük çocuklar (en sıklıkla 1 yaşından küçük bebekler) ve 15-19 yaşındaki adolesanlardır (1, 3, 5, 7-9). Öğrenci yurtlarında kalacak üniversiteye yeni başlamış veya askere yeni alınmış adolesan ve genç erişkinler enfeksiyonu kazanma açısından yüksek risk taşırlar (1, 11).

İnsan serumunun bakterisidal aktivitesinin anormal olduğu diğer durumlar konjenital veya akkiz immünglobülin eksiklikleri ve persistan kompleman komponent eksiklikleridir (1, 2). Anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan kişiler de invazif meningokok hastalığı açısından artmış risk taşırlar (1).

İnvazif meningokok hastalığında mortalite %10-40'dır (1-3, 7). Mortalitenin en yüksek olduğu gruplar bebekler ve adolesanlardır (8). Yaşayan hastaların %25'e kadar olan kısmında ciddi sekeller görülür (3, 5, 7).

Meningokok aşıları

İnvazif meningokokların çok büyük kısmı kapsüllü olduğundan ve hastalıkların çoğu birkaç serogrup tarafından oluşturulduğundan aşı çalışmalarında yalnızca kapsül polisakkaridleri olan meningokoklar hedeflenmiştir (4). Meningokokların kapsül polisakkaridlerine dayalı olarak polisakkarid ve konjuge olmak üzere iki tip meningokok aşısı vardır (5,7).

Polisakkarid aşılar

Polisakkarid meningokok aşıları korunulmak istenen meningokok serogrubunun (veya serogruplarının) pürifiye kapsül polisakkaridlerini içerir (8). İlk polisakkarid meningokok aşıları 1970'li yıllarda kullanıma girmiştir (2,3,9). A, C, Y ve W-135 serogruplarının oluşturacağı hastalıklara karşı korunma sağlayan ilk tetravalan polisakkarid meningokok aşıları (MPSV4'ler) 1980'li yılların başında geliştirilmiştir (7). ABD'de MPSV4 iki yaş ve üzerindekilerde subkütan olarak kullanılmak üzere 1981 yılında lisans almıştır (1, 8). Çeşitli polisakkarid aşılar geçmişte monovalan, bivalan (A,C), trivalan (A,C,W-135) veya tetravalan (A, C, W135 ve Y) aşı olarak kullanılmıştır (2, 3, 9, 12). Günümüzde kullanımda olan MPSV4'ler ABD'de Menomune (Sanofi Pasteur), Avrupa'da Mencevax (GlaxoSmithKline)'tır (1, 3).

Polisakkaridler T hücresinden bağımsız antijenlerdir bu nedenle MHC klas II molekülleri ile T hücrelerine prezente edilemezler ve bellek B hücreleri gelişemez (6). Polisakkarid aşılar da B lenfosit cevabını stimüle ederek antikor oluşturur ancak T lenfositleri stimüle edemezler (8, 9). Polisakkarid aşılar T

lenfosit ilişkili bellek (anamnestik) cevap oluşturamadığından geçici immünite sağlar (2, 3, 5-9). Polisakkarid aşı uygulandıktan sonraki 10-14 gün içinde koruyucu immünite yaklaşık olarak %85-100'e ulaşır (3). Ancak özellikle küçük çocuklarda aşılamadan sonra antikor düzeyleri hızla azalır (6). Tekrarlanan polisakkarid aşıların özellikle serogrup C'ye karşı immün cevabı azaltabileceği gösterilmiştir (2,3). İki yaşından küçük çocuklarda polisakkarid aşıların oluşturduğu immün cevap zayıftır ve hastalığa karşı yeterli korunma sağlanamaz bu nedenle polisakkarid aşılar 2 yaşından küçüklere uygulanmazlar (2, 3, 5-8). Polisakkarid aşıların koruyuculuğu 5 yaşından küçük çocuklarda 1-3 yıl, adolesan ve erişkinlerde 3-5 yıl devam eder (2, 3, 5, 6). Polisakkarid aşılar *N. meningitidis*'in nazofaringeal veya orofaringeal taşıyıcılığını azaltmaz ve herd immünite oluşturamaz (3, 5, 6). Polisakkarid aşıların istenmeyen etkileri azdır (1, 3). MPSV4 farklı bir anatomik bölgeden uygulanmak üzere diğer aşılar ile eş zamanlı olarak uygulanabilir (1). MPSV4'ün sık görülen istenmeyen etkileri lokal ağrı, irritabilite, baş ağrısı ve yorgunluktur (1). Adolesanların %2-5'inde ateş rapor edilmiştir (1).

Konjuge aşılar

İdeal bir meningokok aşısı invazif serogruplara karşı tüm yaş gruplarında özellikle bebek, çocuk ve adolesanlarda uzun süreli immünite oluşturmalıdır (2). Bu nedenle konjuge meningokok aşıları geliştirilmiştir.

Konjuge meningokok aşısında bakterinin polisakkarid antijenleri bir taşıyıcı proteine bağlanarak polisakkarid antijenlere immün cevap arttırılmış ve T lenfosit bağımlı cevaplar oluşturulmuştur (3, 6, 8, 9). Konjuge meningokok aşılarının immünojenitesi daha fazladır, uzun süre korunma sağlarlar, anamnestik cevap (immün hafıza) oluştururlar ve *N. meningitidis*'in nazofaringeal taşıyıcılığını azaltabilirler (3, 6, 8, 9).

İlk konjuge meningokok aşısı serogrup C konjuge aşısıdır (6). Monovalan konjuge serogrup C aşıları 1990'lı yılların sonu ve 2000'li yılların başında üretilmiştir (7). Konjuge serogrup C meningokok aşısı ilk kez 1999 yılında Birleşik Krallık'ta kullanıma girmiştir (2). Daha sonra serogrup A, W-135 ve Y konjugatları geliştirilerek tetravalan polisakkarid meningokok aşıları tetravalan konjuge meningokok aşıları haline getirilmiştir (2, 6, 7). Tetravalan konjuge A, C, W-135 ve Y aşısından ayrı olarak bivalan konjuge C ve Y aşısı da geliştirilmiştir (2). Daha sonra *Haemophilus influenzae tip b* (Hib) ile konjuge meningokok serogrup C aşısı ABD'de lisans almıştır (3, 13). Dünya

Sağlık Örgütü (DSÖ) bir serogrup A konjuge aşısına (MenAfriVac) 2010 Haziran'ında ön yeterlilik vermiştir (2). Son olarak Hib ile konjuge meningokok serogrup C ve Y aşısı lisans almıştır (2, 13).

Günümüzde kullanılmakta olan konjuge aşılar monovalan serogrup C konjuge aşısı, monovalan serogrup A konjuge aşısı ve birkaç tane tetravalan (A, C, W-135 ve Y) konjuge meningokok aşısı (MCV4)'dır (2, 3). MCV4 dahil meningokok aşıları diğer aşılar ile eş zamanlı olarak uygulanabilir (1). Konjuge aşıya karşı sistemik veya ağır reaksiyonlar nadiren görülür. MCV4'ün en sık görülen istenmeyen etkileri enjeksiyon yerinde ağrı, irritabilite, baş ağrısı ve halsizliktir (1). MCV4 veya MPSV4 uygulanan adolesanların %2-5'inde ateş görülür (1). Gebe kadında meningokok hastalığı riski yüksekse meningokok aşısı uygulanmalıdır (1).

Serogrup B kapsül polisakkaridi ve insan antijenleri (insan nöral hücre adezyon molekülü) arasındaki homoloji nedeniyle *N. meningitidis*'in serogrup B polisakkaridi herhangi bir monovalan veya multivalan (tetravalan) polisakkarid veya konjuge meningokok aşısı içinde bulunmamaktadır (1,2).

Günümüzde büyük kısmı konjuge aşı olmak üzere 2 ülkede meningokok A, 8 ülkede meningokok AC, 21 ülkede meningokok ACWY, 2 ülkede meningokok BC, 22 ülkede meningokok C aşıları kullanılmaktadır (14). Bu ülkelerde meningokok aşılarının uygulanmasında farklılıklar mevcuttur. Meningokok aşıları bebek, çocuk ve/veya adolesanların rutin immünizasyonu, erişkinlerin rutin immünizasyonu, risk gruplarının immünizasyonu (askerler, yabancı ülkelerden gelen bazı gruplar, bazı kronik hastalıkları olanlar, yolcular [endemik ülkelere gidenler], hacılar [hac ve umreye gidenler], hacıların ev içi veya diğer temaslıları, ilkokula başlayanlar) ve salgın kontrolü gibi amaçlar ile kullanılmaktadır (14). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen çocukluk çağı aşı takviminde çocuk veya adolesanlara uygulanmak üzere herhangi bir meningokok aşısı bulunmamaktadır.

Serogrup C konjuge aşısı

Konjuge serogrup C meningokok aşısı kullanıldığı Avrupa ülkelerinde serogrup C meningokok hastalığını, buna bağlı ölümleri ve serogrup C taşıyıcılığını belirgin olarak azaltmış ve herd immünite oluşturmuştur (2, 3, 5). Bu aşı Birleşik Krallık'ta meningokok C hastalığını aşılanmış popülasyonda % 94, aşılanmamış popülasyonda % 67 oranında azaltmıştır (5).

Tetravalan konjuge meningokok aşıları

Serogrup A, C, W-135 ve Y'ye karşı süt çocuğu, çocuk ve erişkinlerde kullanılmak için onay almış konjuge meningokok aşıları mevcuttur (1).

1. Serogrup A, C, W-135 ve Y polisakkaridlerinin taşıyıcı protein olarak difteri toksoidine bağlanması ile geliştirilen tetravalan konjuge meningokok aşısı (MCV4-DT) ABD'de 2005 yılında Menactra (Sanofi Pasteur) adı ile 11-55 yaş grubunda kullanılmak üzere lisans almıştır (3, 7, 8). Yaş endikasyonu 2007 yılında 2-10 yaş grubunu içerecek şekilde genişletilen aşı 2011 yılında 9-23 aylık bebekler için de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin onayını almıştır (1, 3, 7, 11). Halen ABD'de 9 ay-55 yaş grubu için onaylı olan bu aşı 9-23 ay yaş grubunda 3 ay ara ile 2 doz, 2-55 yaş grubunda tek doz olarak intramusküler (im) uygulanmaktadır (1, 3, 7, 13).
2. A, C, W-135 ve Y serogruplarının kapsül polisakkaridleri mutant difteri toksoidi veya diğer adıyla *Corynebacterium diphtheriae* kros reaktif materyal 197 (CRM_{197}) proteinine bağlanarak üretilen aşı ($MCV4\text{-}CRM_{197}$) Menveo (Novartis) adı ile ABD ve Avrupa'da 2010 yılında lisans alarak kullanıma girmiştir (1, 3, 13). $MCV4\text{-}CRM_{197}$ ABD'de ilk başta 2-55 yaşındaki kişiler için onay almıştır (1, 13). Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 2012 yılında aşının 2 yaş ve üzerindekilerde (üst yaş sınırı olmaksızın) kullanımını onaylamıştır (3). Bu aşının onaylı olduğu 2 yaş ve üzeri yaş gruplarında im tek doz uygulanması önerilmektedir (1, 3, 13). ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 01 Ağustos 2013'de (FDA, 2013) Menveo'nun 8700 süt çocuğunda yaptığı immünojenisite ve güvenlilik çalışmaları temel alınarak, Menveo ABD'de infant endikasyonu almıştır. Menveo erken dönem süt çocuklarında 2, 4, 6 ve 12. aylarda 4 doz şemasıyla, geç süt çocukluğu döneminde de 7. ay ve 12. aylarda 2 doz şeması ile süt çocuklarında kullanım için endikasyon almıştır (17).
3. Taşıyıcı protein olarak tetanoz toksoidinin kullanıldığı üçüncü bir tetravalan konjuge aşıya (MCV4-TT) Nisan 2012'de 1 yaş ve üzerindeki çocuk ve erişkinlerde kullanılmak üzere EMA tarafından lisans verilmiştir (Nimenrix, GlaxoSmithKline) (3). Nimenrix onaylı olduğu tüm yaşlarda tek doz im olarak uygulanır (5).

Halen Avrupa'da 12-23 aylık çocuklarda kullanılmak üzere onaylı tek tetravalan konjuge aşı MCV4-TT'dir (3). ABD'de 55 yaş üzerinde kullanılmak üzere onaylı tetravalan konjuge meningokok aşısı olmadığından bu yaş grubu için tetravalan polisakkarid meningokok aşısının (Menomune) kullanılması önerilmektedir (1, 3).

MCV4'lerin koruma süresi kesin olarak bilinmemektedir, MCV4-DT ile yapılan çalışmalar aşıdan sonraki 3-4 yıl içinde aşı etkinliğinin %80-85 olduğunu göstermiştir (3).

Meningokok aşılarının endikasyonları

ABD'de 9 ay-10 yaş grubunda konjuge meningokok aşıları (Menactra ve Menveo) ile rutin immünizasyon önerilmez, çünkü bu yaş grubunda enfeksiyon hızı düşüktür, aşıya karşı gelişen immün cevap büyük çocuklar, adolesanlar ve erişkinlere göre daha azdır ve aşının koruyuculuk süresi bilinmemektedir (1). Ancak yüksek riskli gruplarda 9. aydan başlayarak konjuge meningokok aşısı (Menactra) önerilmektedir (1).

Meningokok hastalığından aşı ile korunma bazı hastalıkları nedeniyle invazif meningokok hastalığı riski artmış kişilerde, hastalığın hiperendemik olduğu bölgelere seyahat edenlerde özellikle önemlidir (1).

ABD'de tetravalan 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 (3, 10). ABD'de İmmünizasyon Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) 2005 yılından bu yana adolesanlara MCV4 yapılmasını önermektedir (8, 13). On altı yaşından önce MCV4 yapılmış olan adolesanlara 1 rapel doz önerilmektedir (1). ABD'de MCV4'ün rutin olarak 11-12 yaşında bir doz uygulanması ve rapel dozun 16 yaşında yapılması önerilmektedir (1, 11). Aşı olarak Menactra veya Menveo kullanılabilir (1). ACIP 11-12 yaşında aşılanmamış olanlara MCV4'ün 13-18 yaşında yapılmasını önermektedir (1). İlk MCV4 dozu 13-15 yaşında uygulanan adolesanlara 16-18 yaşında bir rapel doz önerilmektedir (1, 11). İlk konjuge meningokok aşısını 16 yaş ve üzerinde olan adolesanlara risk faktörleri olmadığı sürece rapel doz yapılması gerekli değildir (1). MCV4 19-21 yaşındakilere rutin olarak önerilmemektedir. Ancak 16. yaş gününden sonra bir doz uygulanmamış olanlara yakalama aşısı olarak verilebilir (1). Daha önce (11-18 yaşların-

da) aşılanmamış öğrenci yurdunda kalacak üniversite 1. sınıf öğrencilerine bir doz MCV4 yapılması önerilmektedir (11). ABD'de adolesan aşılaması için MCV4 bulunamadığı takdirde MPSV4 (Menomune)'ün kullanılması önerilmektedir (8).

İnvazif meningokok hastalığı için artmış risk taşıyan kişilerin 9. aydan itibaren MCV4 ile aşılanması önerilmektedir (1). Yüksek riskli kişiler şunlardır:

- Persistan kompleman komponenti eksikliği (C5-C9, properdin, faktör H veya faktör D) olan 9 ay ve üzerindeki çocuklar ve erişkinler (1,3). Persistan kompleman komponenti eksikliği olan çocuklar 9-23 aylıkken aşılanırlar ise en az 8 hafta ara ile 2 dozluk primer serinin uygulanması önerilmektedir (1).
- Anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan 24 aylık veya daha büyük çocuklar ve erişkinler (1). Fonksiyonel veya anatomik asplenili çocuklarda invazif pnömokok hastalığı riski yüksek olduğundan konjuge pnömokok aşı serisine karşı immün cevabı bozmaması için bu çocuklara 2 yaşından önce MCV4-DT yapılmamalıdır (1). Konjuge meningokok aşısı olarak MCV4-DT kullanılacaksa MCV4-DT tüm konjuge pnömokok aşı dozlarının tamamlanmasından en az 4 hafta sonra uygulanmalıdır (1).
- Hastalığın hiperendemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat edenler (1, 3). 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 (1). Meningokok hastalığının hiperendemik veya epidemik olduğu ülkelere seyahat veya yerleşmek için gidecek 2-10 yaşındaki çocuklara bir doz aşı yapılmalıdır (1). Primer doz 9 ay-6 yaş arasındayken uygulanan çocuklarda yüksek risk devam ediyorsa 3 yıl sonra bir rapel doz uygulanmalıdır (1). Yüksek risk devam ediyorsa bundan sonra her 5 yılda bir rapel doz tekrarlanmalıdır. Önceki doz 7 yaş veya üzerinde uygulanmış olan çocukta yüksek risk devam ediyorsa son dozdan 5 yıl sonra bir rapel doz uygulanmalıdır. Bundan sonra her 5 yılda bir rapel doz tekrarlanmalıdır (1). Meningokok enfeksiyonu açısından en riskli seyahatler Suudi Arabistan'a hac veya umre için gitmek ve Sahraaltı Afrika'ya (menenjit kuşağına) seyahat etmektir (3). İnvazif meningokok hastalığı açısından riskli yolculukla-

ra çıkacakların tercih etmesi gereken aşı tetravalan konjuge meningokok aşısıdır (3).

- Askerler, askeri personel (1, 3)
- İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ile enfekte kişiler (1). Bu kişiler muhtemelen daha fazla meningokok hastalığı riski taşıdığından MCV4 ile aşılanabilirler (1). İki yaş ve üzerindeki HIV ile enfekte kişilere en az 8 hafta ara ile 2 dozluk primer seri uygulanmalıdır (1).
- Meningokok hastalığı riskini düşürmek isteyen kişiler (anne-baba dahil). Bu kişiler 9 aylık veya daha büyüklerse MCV4 olmayı seçebilirler (1).
- Aşı ile önlenebilir serogrupların (A, C, Y veya W-135) yol açtığı meningokok salgınlarının kontrolü için 9 ay-55 yaş grubundaki kişilere MCV4 yapılması önerilmektedir (1). Salgın durumunda 55 yaşının üzerindeki kişilerde MPSV4 kullanılmalıdır (1). Önceden MPSV4 ile aşılanmış çocukta MPSV4 uygulanmasının üzerinden en az 3 yıl geçmişse MCV4 ile immünizasyon önerilir (1).

N. meningitidis'in nozokomiyal bulaşması nadirdir. Tüm sağlık personeline rutin olarak MCV4 uygulanması önerilmemektedir (16). Asplenisi veya persistan kompleman eksikliği olduğu bilinen sağlık personeline 2 dozluk meningokok aşı serisinin uygulanması önerilmektedir (16). Meningokok hastalığı açısından hiperendemik veya epidemik bölgeye gidecek olan sağlık personeline de aşı yapılmalıdır (16). Yüksek riskli bölgelere çalışmak için gidecek olan sağlık personeline meningokok aşısı daha önce hiç uygulanmamış veya 5 yıldan fazla süre önce uygulanmışsa seyahatten önce tek doz MCV4 uygulanmalıdır (16). *N. meningitidis* izolatları ile temas edebilecek mikrobiyologlar tek doz MCV4 olmalı, yüksek riskleri devam ettiği sürece de her 5 yılda bir rapel doz uygulanmalıdır (16). HIV ile enfekte sağlık personeli aşılanacak olursa 2 dozluk aşı serisi uygulanmalıdır (16). İki dozluk MCV4 serisi uygulanan sağlık personelinin yüksek riski devam ediyorsa 5 yıl sonra bir rapel doz uygulanmalıdır (16). Meningokok hastalığı salgınlarında salgın aşı içeriğindeki serogruplardan biri ile gelişmişse sağlık personeline meningokok aşısı önerilebilir (16).

Reimmünizasyon

Daha önce MCV4 veya MPSV4 ile aşılanmış çocuklarda artmış meningokok hastalığı riski devam ediyorsa bu çocuklar MCV4 ile tekrar aşılanmalıdır (1).

İki-6 yaşındaki çocuklarda ilk immünizasyondan 3 yıl sonra rapel doz olarak MCV4 verilmelidir (1). MCV4 veya MSPV4 uygulanmış 7-10 yaşındaki çocuklarda ve adolesanlarda ilk dozdan 5 yıl sonra bir rapel MCV4 önerilir (1). İki dozluk primer seri önerilen çocuklarda, primer serinin çocuğa hangi yaşta uygulandığına bakılmaksızın primer seriden 5 yıl sonra bir MCV4 rapel dozu önerilir (1).

Serogrup A konjuge aşısı

Serogrup A meningokokların genetik farklılıkları nispeten az ve coğrafi dağılımları da sınırlıdır (çoğu Afrika ve Asya'da görülür) (4). Gerçekte serogrup A hastalığının neredeyse tamamı üç klonal kompleksten (ST-1, ST-4 veya ST-5 klonal kompleksi) biri tarafından oluşturulur (4). Halbuki sialik asit içeren serogruplar olan B, C, W-135 ve Y'nin çok sayıda genetik olarak farklı klonal kompleksi mevcuttur (4).

Tetravalan konjuge meningokok aşıları pahalı oldukları için fakir Afrika ülkelerinde uygulanamamaktadır (12). Bu nedenle 'Menenjit Aşı Projesi' ile geliştirilen bir serogrup A polisakkarid/tetanoz toksoid proteini konjuge aşısı (MenAfriVac) 2009 yılında Hindistan'da lisans almıştır (12). DSÖ ise MenAfriVac'a 2010 Haziran'ında ön onay vermiştir (2, 12). Monovalan konjuge serogrup A aşısı (MenAfriVac) Aralık 2010'da Sahraaltı Afrika'da kitle aşılama kampanyaları şeklinde ilk önce Burkina Faso, Mali ve Nijer'de 1-29 yaş grubundaki herkese uygulanmaya başlamıştır (2, 3, 12). Mali ve Nijer'de 1-29 yaş grubu popülasyonun aşılanması 2011-2012 yıllarında tamamlanarak Çad, Kamerun ve Nijerya'da aşı uygulamasına başlanmıştır (12). MenAfriVac ile Afrika menenjit kuşağında şimdiye kadar 1 milyondan fazla kişi aşılanmıştır (5). Aşı tek doz olarak uygulanmaktadır (5).

Burkina Faso'dan elde edilen ilk sonuçlar bu aşının invazif serogrup A hastalığını önlemede oldukça etkili olduğunu, serogrup A hastalığını %100'e yakın azalttığını, bölgesel düzeyde serogrup A salgınlarını elimine ettiğini, serogrup A taşıyıcılığında hızlı bir azalmaya neden olduğunu ve herd immünite geliştirdiğini göstermiştir (12). Bu sonuçlar menenjit kuşağının tamamında yüksek aşılama oranlarına ulaşılabilirse bu aşının Afrika'da serogrup A salgınlarını önleyeceğini veya büyük ölçüde azaltacağını göstermektedir (12). Bazı gelişmiş ülkelerde serogrup C meningokok aşısı ile serogrup C meningokok menenjitinde eliminasyona yaklaşıldığı dokümante edilmiştir (6). Bu Afrika menenjit kuşağında yeni serogrup A konjuge meningokok aşısının etkili olacağının işareti olarak kabul edilmektedir (6).

Hib-meningokok serogrup C ve Y konjuge aşısı

Hib-MenCY-TT (MenHibrix, GlaxoSmithKline) üç farklı (Hib, C ve Y grubu meningokok) kapsül polisakkaridi içeren ve her kapsül polisakkaridinin tetanoz toksoidine kovalen olarak bağlandığı bir kombine konjuge aşıdır (13). FDA 14 Haziran 2012'de ABD'de Hib-MenCY-TT (MenHibrix)'nin invazif Hib ve serogrup C ve Y meningokok hastalığından korunmak için 6 hafta-18 aylık çocuklarda kullanılmasını onaylamıştır (13). ACIP Ekim 2012'de ABD'de meningokok hastalığı açısından artmış risk taşıyan 6 hafta-18 aylık çocuklara serogrup C ve Y meningokok aşılarının yapılmasını önermiştir (13). Hib-MenCY-TT'nin B, W-135 ve A serogruplarının hastalıklarından korunma için kullanılmaması önerilmektedir (13). Hib-MenCY-TT ABD'de 2-8 aylık bebeklerde kullanılmak için lisanslı ilk konjuge meningokok aşısıdır (13). İlk doz en erken 6. haftada ve 4. doz en geç 18. ayda uygulanabilir (13). Hib-MenCY-TT 2, 4 ve 6. aylarda DTaB-HepB-IPV ve 7 valan konjuge pnömokok aşıları, 12-15. ayda kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği ve 7 valan konjuge pnömokok aşıları ile birlikte uygulandığında aşıların immünojenitesinde azalma olmamıştır (13). Bu aşının diğer rutin çocukluk çağı aşıları (13 valan pnömokok aşısı dahil) ile birlikte uygulanabileceği bildirilmiştir (13).

Meningokok hastalığı riski artmış olan bebeklere 4 dozluk Hib-MenCY-TT serisi önerilmektedir (13). Bu riskli durumlar tanımlanmış persistan kompleman eksiklikleri ve anatomik veya orak hücre hastalığı dahil olmak üzere fonksiyonel asplenisi olan bebeklerdir (13). Bu aşının toplumda C ve Y serogrupları ile meningokok hastalığı salgını varken 6 hafta-18 aylık bebeklerde kullanılabileceği bildirilmiştir (13).

Serogrup B meningokok aşıları

Serogrup B aşısının geliştirilmesi ile ilgili çeşitli sorunlar mevcuttur (5). Serogrup A, C, W-135 ve Y meningokokların kapsül polisakkaridlerinin oldukça immünojenik olması bu serogruplara karşı aşı geliştirilmesini kolaylaştırmıştır (3). Ancak serogrup B'nin kapsül polisakkaridleri α(2→8) N-asetil nöraminik asit (polisialik asit)'in homolineer polimerleridir ve insan sinir dokularındaki nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) glikoproteinlerinin polisakkarid epitopları ile büyük benzerliğe sahiptir (2-5,7). 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 (polisakkaridleri) zayıf bir immünojendir (3-5). Aşıyı immünojenik hale getirmek için bu polisakkaridin şeker yapısı modifiye edildiği takdirde, aşının oluşturacağı antikorların doku antijenleri ile çapraz reaksiyon göstereceği ve bir otoimmün hastalığı tetikleyeceği ile ilgili endişeler vardır (3-5, 7). Aşının otoimmüniteyi tetikleme riski polisakkarid veya konjuge serogrup B meningokok aşısının geliştirilmesi ve kullanımına olanak sağlamamaktadır (2, 5).

Serogrup B'ye karşı etkili bir kapsül aşısının geliştirilmesindeki güçlükler nedeniyle nonkapsüler 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 (2, 5).

N. meningitidis'in protein ve lipopolisakkarid içeren dış membran veziküllerinin kompleman aktivasyonunu başlatma özelliği vardır (5). Böylelikle kompleman aktivasyonu dolaşımdaki meningokoklardan başka tarafa yönlendirilmiş ve dolaşımdaki meningokoklar komplemanın bakterisidal etkisinden korunmuş olur (5). Dış membran veziküllerinin 4 veya 5 tane majör dış membran proteini ve diğer çeşitli periplazmik ve sitoplazmik proteinleri içerdiği gösterilmiştir (5).

Meningokok B aşısı geliştirilmesi çalışmaları dış membran vezikülleri dışında diğer bazı subkapsüler antijenlere de odaklanmıştır (5).

'Faktör H' (fH) alternatif kompleman yolağında önemli bir regülatördür ve meningokokların çoğu dış membranı üzerinde insan kompleman faktör H'ye bağlanan bir yüzey proteini (faktör H bağlayan protein, fHbp) eksprese eder (5, 7). Meningokokun faktör H'ye bağlanmasının meningokokun kompleman aracılı bakteri lizisininden kurtulmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (5, 7).

ABD'de patojenik meningokok B suşlarının en fazla %50'sinde bulunan ve neisserial adezin A (NadA) olarak adlandırılan bir yüzey proteininin insan kompleman faktör H (fH)'ye bağlanma yeteneği olduğu gösterilmiştir (5, 7). NadA insan epitel hücrelerine meningokokun adezyonunu destekler ve epitel hücrelerine invazyonuna yardım eder (5, 7).

Hemen hemen tüm meningokok B suşlarında bulunan neisserial heparin bağlayan antijen (NHBA) heparine bağlanır ve bakteriyel direnci artırabilir (7).

Dış membran vezikül aşıları

Son 10 yıl içerisinde grup B aşısı geliştirilmesi amacıyla subkapsüler antijenlere dayalı bazı stratejiler uygulanmıştır (3, 5). Serogrup B klonal salgınlarının kontrol edilmesi için meningokok B salgınlarına karşı etkili suş spesifik dış membran vezikül aşıları geliştirilmiştir (2, 3, 5, 7). Bu aşıların ilk formlarında bakterisidal antikorlar dış membran vezikülleri içinde korunan bir dış membran proteini olan porin A (por A)'ya karşı geliştirilmiştir (7). Spesifik suşlardan izole edilen dış membran veziküllerini içeren monovalan dış membran vezikül aşıları belirli bir coğrafyada görülen uzamış salgınlarda salgınların kontrol edilmesi için Küba, Norveç, Fransa, Brezilya, Şili ve Yeni Zelanda'da kullanılmış ve farklı koruma oranları (% 57,2-94) saptanmıştır (2, 3, 5, 7). Yeni Zelanda'da 1991 yılında başlayan serogrup B epidemisi günümüzde de devam etmektedir (3). Bu salgın suşuna spesifik bir dış membran vezikül aşısı geliştirilmiş ve 2004 yılında kullanılmaya başlanmıştır (3). İnvazif meningokok hastalığı insidansı 2007 yılına kadar önemli ölçüde düşmüş ve aşının etkinliği % 80 olarak hesaplanmıştır (3). Dış membran vezikülüne dayalı aşıların ana limitasyonu suşa (serosubtip) spesifik immün cevap oluşturmaları ve özellikle bebeklerde diğer suşlara karşı çapraz korunma oluşturamamalarıdır (3, 7). Dış membran vezikülüne dayalı aşıların birkaç dozdan sonra özellikle erişkinlerde oldukça immünojenik ancak küçük bebeklerde daha az immünojenik olduğu gösterilmiştir (3). Diğer bir ifade ile bu aşılarda korunma yaş ile ilişkilidir (5).

Dört komponentli serogrup B aşısı (4CMenB aşısı)

Serogrup B'nin kapsülünün immünojenitesinin düşük olması nedeniyle son 40 yıldır serogrup B'nin bakterisidal antikorlar oluşturma potansiyeli olan ve bakteri yüzeyinde eksprese edilen korunmuş proteinlerinin belirlenerek üniversal bir serogrup B aşısı geliştirilmesi için çalışılmıştır (5, 7). Bu kriterlere uyan proteinlerin (potansiyel immünojenik epitoplar) belirlenmesi için genomik yöntemler kullanılması 'reverse vaccinology' olarak bilinmektedir (3, 5, 7). Bir serogrup B suşunun (MC58) genomik dizisinin sonuçlarının kullanıldığı bu süreç dört majör immünojenik komponenti olan (üç subkapsüler meningokok B protein antijeni ve ana immünojenik antijeni Por A olan bir dış membran vezikülü) bir aday serogrup B meningokok aşısı-

nın (4CMenB) geliştirilmesi ile (Bexsero, Novartis) sonuçlanmıştır (3, 5, 7). Bu antijenlerin tümü kendilerine karşı bakterisidal antikorlar oluşturur (7). 4CMenB halen satış izni bekleyen ümit verici bir grup B aşısıdır (3).

Multikomponent aşı (4CMenB) alüminyuma kısmen adsorbe edilmiş dört komponente sahiptir. Aşı Yeni Zelanda salgın suşundan elde edilen dış membran vezikülü ve bunun içerdiği Por A'ya ek olarak 'reverse vaccinology' ile belirlenen üç majör antijen içermektedir (3, 7). Bu majör antijenler meningokokun yaşamını devam ettirmesi, fonksiyonu ve/veya virülansı açısından önemli rol oynarlar (7). Bu majör antijenler faktör H bağlayan protein (fHbp variant 1.1), rekombinant neisserial adezin A (NadA variant 3.1) ve neisserial heparin bağlayan antijen (NHBA variant 1.2)'dir (3,7). 4CMenB'nin 4 majör immünojenik komponentinden iki tanesi rekombinant füzyon proteinidir (3, 7); faktör H bağlayan protein (fHbp) genom kaynaklı neisserial antijen 2091 (GNA2091) ile, neisserial heparin bağlayan antijen (NHBA) ise (GNA1030) ile birleştirilmiştir (3). Sonuç olarak 4CMenB; fHbp-GNA2091, NadA, NHBA-GNA1030 ve NZ 98/254 suşunun detoksifiye dış membran vezikülünü içermektedir (7).

Bexsero im olarak uygulanır (7). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda aşı 2 aylık ve daha büyük bebeklere, çocuklara, adolesanlara ve erişkinlere uygulanmıştır (3, 7). Faz II çalışmaları aşının bebeklerde iyi tolere edildiğini ve immünojenik olduğunu göstermiştir (7). Faz III çalışmaları da tamamlanarak aşının lisans alması için 2010 Aralık ayında EMA'ya başvuru yapılmıştır (5, 7). 4CMenB, Ocak 2013'te Avrupa Birliği'nde 2 aylık ve üzerinde MenB'den korunmak için kullanılmak üzere Avrupa İlaç Ajansı (EMEA) tarafından ruhsatlanmıştır. Bu belgenin hazırlanması sırasında diğer birçok ülkede de ruhsatlandırma başvuruları planlanmıştır. 4CMenB farklı patojenik serogrup B meningokok suşlarına karşı geniş koruyucu immünite sağlayan ve bebekler dahil her yaşta kullanılacak ilk aşı olmuştur.

Subkapsüler antijen içeren diğer aşılar

Pfizer tarafından geliştirilen ikinci bir serogrup B aday aşısı iki fHbp varyantı içermektedir (3, 5).

KAYNAKLAR

1. 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: 500-509.
2. Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. Clin Epidemiol 2012; 4: 237-245.
3. Cramer JP, Wilder-Smith A. Meningococcal disease in travelers: update on vaccine options. Curr Opin Infect Dis 2012; 25: 507-517.
4. Maiden MC, Frosch M. Can we, should we, eradicate the meningococcus? Vaccine 2012; 30 (Suppl 2): B52-B56.
5. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. Arch Dis Child 2012; 97: 993-998.
6. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. Lancet 2012; 380: 1703-1711.
7. Dull PM, McIntosh ED. Meningococcal vaccine development-from glycoconjugates against MenACWY to proteins against MenB-potential for broad protection against menigococcal disease. Vaccine 2012; 30 (Suppl 2): B18-B25.
8. Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. Clin Infect Dis 2010; 50: S45-S53.
9. Terranella A, Cohn A, Clark T. Meningococcal conjugate vaccines: optimizing global impact. Infect Drug Resist 2011; 4: 161-169.
10. 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.
11. Beharry MS, Coles MS, Burstein GR. Adolescent immunization update. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 787-790.
12. Greenwood B. Priorities for research on meningococcal disease and the impact of serogroup A vaccination in the African meningitis belt. Vaccine 2013; 31: 1453-1457.
13. 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: 52-54.

14. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2012 global summary. http://apps.who.int/immunization-monitoring/en/globalsummary/schedule-select.cfm (erişim tarihi 09.03.2013)

15. www.eczacidergisi com/yeni urunler/ilac.html (erişim tarihi 09.03.2013)

16. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60(RR-7): 1-45.

17. FDA (U.S. Food and Drug Administration). August 1, 2013. Approval Letter – Menveo(http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm363785.htm reached on 05.09.2013)

11 POLİSAKKARİT MENİNGOKOK AŞILARI

Dr. Soner Sertan KARA, Dr. Hasan TEZER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Neisseria meningitidis katalaz ve oksidaz pozitif, pilisi olan ve diplokoklar halinde bulunabilen Gram negatif bir bakteridir (1, 2). *Neisseria meningitidis,* % 5-10 oranında insan nazofarinksinde asemptomatik olarak kolonize olmaktadır (3). Serogrup B ve C her yaşta görülse de, özellikle 4 yaş altında en sık görülmektedir (3, 4). Avrupa genelinde İMH insidansındaki azalma eğiliminin 2000'li yılların başından beri konjuge meningokok C aşısının yapılmaya başlanmış olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde Ceyhan ve ark. tarafından, 2005-2006 yılları arasında çok merkezli olarak yürütülmüş çocukluk çağında bakteriyel menenjit etkenlerini saptamaya yönelik bir çalışmada, nedeni tespit edilmiş 243 menenjit olgusunun % 56,5'inde meningokok etken olarak belirlenmiş ve serogrup dağılımı W-135 (% 42,7), B (% 31,2), Y (% 2,2) ve A (% 0,7) olarak saptanmıştır. Serogrup C olgusu ise hiç saptanmamıştır. Meningokokun etken olarak saptandığı olguların % 23,2'sinde serogrup tayini yapılamamıştır (5). Ceyhan ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, ülkenin değişik bölgelerinden sağlıklı çocuk ve erişkinlerde serogrup A, C, W-135 ve Y için serum IgG konsantrasyonları araştırılmış ve çalışma grubunda yer alan kişilerin % 60,5'inde A, % 27,2'sinde C, % 12,3'ünde W-135 ve % 19,2'sinde Y serogrubu icin IgG antikorları bulunduğu sonucuna ulaşılmış ve bu verilere dayanılarak toplumda serogrup A'nın hakim olduğu ve toplumun önemli bir kısmının serogrup C, W-135 ve Y için duyarlı

olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada serogrup B için serum IgG antikorlarına bakılmamıştır (6).

Aşılar

Meningokoklara karşı geliştirilen aşılar konjuge ve polisakkarit aşılar olmak üzere 2 tiptedir. Bu yazıda polisakkarit meningokokal aşılardan bahsedilecektir. Polisakkarit aşılar, serogrupların saflaştırılmış büyük molekül ağırlıklı polisakkarit kapsül yapılarından oluşturulmaktadır. İlk meningokokal polisakkarit aşısı ABD'de 1974 yılında lisans almıştır. Şu ana dek monovalan A ve C, bivalan A/C ve kuadrivalan A/C/Y/W135 aşıları üretilmiştir. Günümüzde kullanılmakta olan polisakkarit meningokok aşıları kuadrivalan meningokok (MPSV4) aşılarıdır. Aşı, *Neisseria meningitidis* A, C, Y ve W-135 serogruplarına ait spesifik polisakkarit antijenlerinin kombinasyonu içerir. Aşının immünojenitesini belirleyen faktörler; molekül büyüklüğü, aşının dozu ve yapılan kişinin yaşıdır (1, 7, 8). Doz-yanıt etkisi ve uygun antikor yanıtı, aşı dozu 10-200 µg aralığı yapıldığında tespit edilebilmektedir. Günümüzde kullanılan aşılarda da aşı dozları içerisinde herbir serogruptan 50'şer mikrogram kullanılmaktadır (8).

Polisakkarit aşıların bir takım kısıtlılıkları vardır. Kapsül polisakkaritleri, T hücre bağımsız antijenler olduğu için T lenfositleri uyarmadan sadece olgun B lenfositlerini uyarırlar. Bu nedenle T-hücre bağımlı olan immun bellek cevabını, uzun süre kalıcı antikorları ve aynı antijenle tekrar karşılaşıldığında gelişmesi beklenen hafıza yanıtını oluşturamazlar. Meningokokal aşılarda koruyuculuk serogrup spesifiktir. Genel olarak bilinen, serogrup A dışındaki antijenlerin 2 yaş altında koruyucu düzeyde antikor sağlamadığıdır (9, 10). Polisakkarit aşıların *N. meningitidis*'in nazofaringeal taşıyıcılığına da etkilerinin az olduğu ve bu nedenle de toplumdaki bakteri bulaşına ve aşılanmamış kişilerin korunmasına (herd immünite) önemli etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (11, 12). Serogrup A aşısı tüm yaş gruplarında koruyucudur. Üç -18 ay arası çocuklarda bile 2-3 ay ara ile yapılan 2 doz aşı (daha büyüklerde tek doz) ile % 95'in üzerinde koruyuculuk sağlandığı gösterilmiştir (13, 14). Serogrup C aşısının genç erişkinlerde hastalığa karşı % 90'ın üzerinde koruyucu olduğu ve askeri ortamlarda grup C salgınlarını engellediği gösterilmiştir (1, 15). Fakat serogrup C aşısı bebeklerde ve küçük çocuklarda zayıf immünojendir. Serogrup C ile serogrup A aşısının aksine, hiçbir yaşta

hafıza yanıtı oluşmaz ve ardışık dozlarda immünolojik yanıtta azalma olduğu gösterilmiştir (16, 17). Serogrup Y ve W135 polisakkarit aşılarının ancak 24 ay üzeri çocuklarda güvenilir olduğu ve immüniteyi uyarabildiği bildirilmiştir (18).

Serogrupların etkinlik süreleri değişmektedir. ABD'de MPSV4 aşısı ile aşılanan erişkinlerde grup A ve C'ye karşı oluşan bakterisidal antikor seviyesinin 1 ayda tepe değere ulaştığı, 2 yıldan sonra düşmeye başladığı ve 10 yıla kadar da kanda tespit edilebildiği gösterilmiştir (19). Bu antikor seviyesindeki düşüş ve koruyuculuk bebeklerde ve küçük çocuklarda daha hızlı olmaktadır (18). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada 5 yaş altı çocuklarda MPSV4 aşısı sonrası immünolojik yanıt araştırılmak üzere 24 ay üzerindekilere tek doz, daha küçüklere 2-3 ay arayla 2 doz aşı yapılmış ve serogrup spesifik antikor yanıtları ölçülmüştür (20). Altı, 12 ve 18 aylık çocuklarda 2 doz MPSV4 aşısı sonrası; menC, menW ve menY'ye karşı zayıf yanıt oluştuğu, menA'ya karşı 18. ayda % 42 gibi nispeten daha iyi bir yanıt oluştuğu (serum bakterisidal antikor düzeyi (SBA) >8) gösterilmiş; 2 yaş üstü çocukların büyük kısmının menA açısından, 4 yaş ve üzeri çocukların da menY açısından benzer kısmi bir korunmaya sahip olduğu saptanmıştır. Fakat 4 yaşında bile menC ve menW'ye karşı koruyucu düzeyde immün yanıt oluşmadığı görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda tekrarlayan dozlarda menC'ye karşı oluşan immün yanıtın azaldığı gösterilmiştir (16, 21). Yine aynı ülkeden yapılan başka bir çalışmada MPSV4 aşısı sonrası 5-9 yaş arası çocuklarda, serogrup A, Y ve W135 için % 90'ın üzerinde, serogrup C için de % 77 oranlarında > 1/8 düzeyinde SBA oluşturularak koruyuculuk sağlandığı gösterilmiştir (22).

Amerikan Pediatri Akademisi meningokok salgınlarında aşı ile önlenebilir serogruplar için 9 ay – 55 yaş arasındaki bireylere konjuge kuadrivalan aşı (MCV4) önermektedir. Polisakkarit kuadrivalan aşı (MPSV4) sadece 55 yaş üstü bireyler için önerilmektedir (23). Günümüzde polisakkarit meningokok aşıları yerini gittikçe konjuge aşılara bırakmaktadır.

Rutin aşılamanın önerildiği risk grupları:

1. Geç kompleman elemanlarında (C3, C5-9) eksiklik olması
2. Fonksiyonel veya yapısal aspleni
3. *Neisseria meningitidis*'e laboratuvar veya endüstriyel ortamda maruz kalma

4. Afrika menenjit kuşağı gibi hastalığın hiperendemik olduğu bölgelerde yaşama veya o bölgeye seyahat olarak tanımlanmıştır (18).

Aşıya bağlı yan etkiler genelde seyrek ve hafiftir. Bivalan A/C aşısı sonrası benign febril nöbetler bildirilmişse (24) de kuadrivalan aşı sonrasında enjeksiyon bölgesinde hafif derecede 1-2 gün süren hassasiyet, eritem gibi geçici lokal reaksiyonlar olabilmekte, kanıtlanmış ciddi sistemik yanetki görülmemektedir (25, 26). Herhangi bir akut enfeksiyon sırasında aşı ertelenmelidir.

Aşağıda bahsedilecek iki kuadrivalan polisakkarit aşı, sahip oldukları immünolojik, farmakolojik özellikler ve endike olduğu, kontrendike olduğu durumlar ve yanetki profili gibi diğer özellikleriyle birbirlerine çok benzemektedir.

MENOMUNE® - A/C/Y/W-135 (Sanofi Pasteur)

Aşı, *Neisseria meningitidis* A, C, Y ve W-135 gruplarına ait spesifik polisakkarit antijenlerinin kombinasyonunu içerir. Etkenin Mueller Hinton agarı ve Watson Scherp ortamında kültüre edilip, bakteri hücrelerinin polisakkarit antijenlerinin çıkarılmasıyla oluşturulur. Aşı subkütan olarak yapılır. Diğer aşılarla eş zamanlı olarak, ancak farklı anatomik noktalardan enjeksiyon yapılabilir. Aşının 2 formu satışa sunulmuştur. İlk form; 1 mL'lik aşı oluşturabilmek için steril ve pirojen içermeyen 0,78 mL'lik distile su ampülleri içermektedir. Prezervatif içermez. İkinci formda prezervatif olarak 1:10,000'lik thimerosal (cıva türevi) içeren steril, pirojen içermeyen 6 mL'lik distile su içeren sulandırıcı ampüller mevcuttur. Altı mL'lik sulandırıcı karıştırıldıktan sonra oluşturulan 10 mL'lik ampülden alınacak 0,5 mL'lik dozda her bir A, C, Y ve W-135 serogrubundan 50 µg'lık doz içerecek şekilde aşı oluşturulmuş olur. Aşı son haline getirildiğinde, berrak ve renksiz olmalıdır (25). Aşının yapılma endikasyonu bu suşlara bağlı gelişebilecek invazif hastalıklara karşı aktif aşılama sağlamak ve içerdiği serogruplara bağlı gelişebilecek salgınları önleme ve kontrol sağlamaktır (18).

Aşı, 2 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde kullanım için 1981'de lisans almıştır. Aşı için erişkinlerde kesin bir üst yaş sınırı belirtilmemiştir. Öncesinde ABD ordusunda kullanımla oluşmuş olan serogrup A ve C ile ilgili bilgiler lisans aşamasında baz alınmıştır (25). American College Health Association (ACHA), kolej öğrencilerine İMH riski nedeniyle aşıyı önermektedir (25). Aşı serogrup A, C, Y, W-135 meningokoklar dışındaki hiçbir etkene (serogrup B

meningokok da dahil) karşı koruyuculuk sağlamaz. Tüm diğer aşılar gibi, bu aşı da bireyleri % 100 korumaz. Aşılama sonrası koruyucu antikor düzeyleri 7-10. günlerde sağlanır. Aşı aktif enfeksiyonun tedavisinde kullanılmaz. Aşıya karşı oluşan antikor yanıtı her bir polisakkarit icin serogrup spesifik ve birbirinden bağımsızdır. Sadece 3 ay ve üstü çocuklarda serogrup A'ya karşı kısa süreli bir koruma sağlamaktadır. Bunun dışında 2 yaş ve altı çocuklarda kullanım endikasyonu yoktur (25). Yüksek risk altında olan kişiler ve özellikle ilk aşısı 4 yaş ve öncesinde yapılmış kişilere tekrar aşılama gerekebilir ve risk devam ettiği sürece 3-5 yılda bir tekrarlanabilir (14, 18). İmmünosüpresif tedavi alan kişilere uygulandığında istenilen düzeyde immünolojik yanıt oluşmayabilir. Menomune – A/C/Y/W-135, endotoksin seviyesi artacağı için, tam hücre boğmaca veya tifo aşıları ile eş zamanlı yapılmamalıdır.

MPSV4 gebelikte kullanıldığında, yapabileceği teratojenite konusunda veriler kısıtlıdır. Gebelik kategorisi C dir (27). Anne sütüyle atılıp atılmadığı net olarak bilinmemektedir. Aşının içerdiği thimerosal ve diğer bileşenlerine karşı duyarlı olduğu bilinen kişilere yapılması kontraendikedir. Thimerosal allerjisi durumunda tek dozluk prezervatif içermeyen sulandırıcılarla hazırlanan aşı yapılabilir.

MENCEVAX® ACWY (GlaxoSmithKline)

Neisseria meningitidis grup A, C, W-135 ve Y'nin saflaştırılmış polisakkaritlerinden oluşan liyofilize bir aşıdır. Cam ampüllerdeki beyaz renkli toz form, steril sulandırıcıyla sulandırıldıktan sonra herbir serogruptan (A, C, W-135 ve Y) 50'şer mikrogram içerecek şekilde 0,5 mL'lik aşı oluşturulmuş olur. İçerisinde sulandırıcı içeren tek dozluk aşı ampülleri şeklinde ambalajı bulunmaktadır. 0,5 mL aşı içerisinde 12,6 mg sükroz, 4,5 mg sodyum klorid, 0,1 mg trometamol ve su bulunmaktadır. Mencewax ACWY de erişkin ve 2 yaş üstü çocuklarda grup A, C, W-135 ve Y meningokoklar ile oluşabilecek meningokokal menenjite karşı aktif bağışıklık sağlamak için yapılır. İki yaş altında sağladığı antijenite düşük olması ve oluşan antikorların kısa sürede kaybolması nedeniyle önerilmez. İki yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde kullanılabilir. Sadece subkütan yapılabilir. İki-30 yaş arası kişilerde yeterli immünolojik yanıt alındığı görülmüştür (28). Terminal kompleman eksikliği olan bireylerde (29) ve kemik iliği nakli yapılmış olan hastalarda da immün yanıtın yeterli olduğu saptanmıştır (28).

KAYNAKLAR

1. Pollard AJ, Finn A. Neisseria meningitidis. In: Long SS, Pickering LP, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease, 4th ed. Churchill Livingstone, Pennsylvania, 2012: 730-741.
2. European Centre for Disease Preventon and Control (ECDC). External quality assurance scheme for Neisseria meningitidis 2009. Erişim adresi: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=662. Erişim tarihi: 20.03.2013.
3. European Centre for Disease Preventon and Control (ECDC). Annual epidemiological report Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data 2012. İnternet erişim adresi:http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2012.pdf
4. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN ve ark. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine. 2012; 30: B26-36.
5. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M ve ark. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis. 2008; 14: 1089-96.
6. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Riley C, Laher G, Andrews N ve ark. Age-specific seroprevalence of serogroup C meningococcal serum bactericidal antibody activity and serogroup A, C, W135 and Y-specific IgG concentrations in the Turkish population during 2005. Vaccine. 2007; 25: 7233-7.
7. Caesar NM, Myers KA, Fan X. Neisseria meningitidis serogroup B vaccine development. Microb Pathog. 2013; 57: 33-40.
8. Gotschlich EC, Rey M, Triau R, Sparks KJ. Quantitative determination of the human immune response to immunization with meningococcal vaccines. J Clin Invest. 1972; 51: 89-96.
9. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Gotschlich EC. Immune Response of human infants of polysaccharide vaccines of group A and C Neisseria meningitidis. J Infect Dis. 1977; 136 Suppl: S31-5.
10. King WJ, MacDonald NE, Wells G, Huang J, Allen U, Chan F ve ark. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. J Pediatr. 1996; 128: 196-202.
11. Hassan-King MK, Wall RA, Greenwood BM. Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination. J Infect. 1988; 16: 55-9.

12. Moore PS, Harrison LH, Telzak EE, Ajello GW, Broome CV. Group A meningococcal carriage in travelers returning from Saudi Arabia. JAMA. 1988; 260: 2686-9.

13. Peltola H, Mäkelä H, Käyhty H, Jousimies H, Herva E, Hällström K. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. N Engl J Med. 1977; 297: 686-91.

14. Lennon D, Gellin B, Hood D, Voss L, Heffernan H, Thakur S. Successful intervention in a group A meningococcal outbreak in Auckland, New Zealand. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11: 617-23.

15. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Schneider H, Harkins C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. N Engl J Med. 1970; 282: 417-20.

16. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TL, Gotschlich EC. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. J Clin Invest. 1975; 56: 1536-47.

17. Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. J Infect Dis. 2000; 181: 761-4.

18. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. MMWR 46: No. RR-5, 1997

19. Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, Pais L, Harekeh H, Mitchell S ve ark. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel. J Infect Dis. 1994; 169: 847-52.

20. Al-Mazrou Y, Khalil M, Borrow R, Balmer P, Bramwell J, Lal G ve ark. Serologic responses to ACYW135 polysaccharide meningococcal vaccine in Saudi children under 5 years of age. Infect Immun. 2005; 73: 2932-9.

21. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. JAMA. 1998; 280: 1685-9.

22. Khalil M, Al-Mazrou Y, Balmer P, Bramwell J, Andrews N, Borrow R. Immunogenicity of meningococcal ACYW135 polysaccharide vaccine in Saudi children 5 to 9 years of age. Clin Diagn Lab Immunol. 2005; 12: 1251-3.

23. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In:Pickering LK, ed. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infections Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL:American Academy of Pediatrics. 2012; 500-509.

24. Novelli VM, Dawod S, Ali M, al-Kuwari A, al-Jaber K. Febrile seizures after immunization with meningococcal A + C vaccine. Pediatr Infect Dis J. 1989; 8: 250-1.

25. U.S. Food and Drug Administration. Menomune - A/C/Y/W-135. Erişim adresi: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM131653.pdf. Erişim tarihi: 20.03.2013

26. Pichichero M, Casey J, Blatter M, Rothstein E, Ryall R, Bybel M ve ark. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24: 57-62.

27. Letson GW, Little JR, Ottman J, Miller GL. Meningococcal vaccine in pregnancy: an assessment of infant risk. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 261-3.

28. New Zealand data sheet. Mencevax ACWY. Erişim adresi: http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/m/Mencevaxacwyinj.pdf. Erişim tarihi: 25.03.2013.

29. Platonov AE, Vershinina IV, Kuijper EJ, Borrow R, Käyhty H. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 2003; 21: 4437-47.

12

MENVEO® MENİNGOKOKAL (Serogrup A, C, W-135 ve Y) OLİGOSAKKARİT CRM197 KONJUGE AŞI

Dr. E. David G. MCINTOSH, Dr. William EGAN

Novartis Vaccines & Diagnostics, P.O. Box 23023 NL-1100 DM Amsterdam, Netherlands

Konjuge meningokok aşıları (MCV'ler) sahip oldukları farklı taşıyıcı proteinler ve sakkarit-protein konjugatlarını oluşturmak için kullanılan kimyaya ilişkin ayrıntılarla ayırt edilmektedir. Menveo®'da A, C, W_{135} ve Y meningokok oligosakkaritlerinin taşıyıcısı olarak *Corynebacterium diphtheria*'dan (4) elde edilen, çapraz reaksiyon veren materyal 197 (CRM_{197}) olarak bilinen toksik olmayan saflaştırılmış protein kullanılmaktadır. Kuadrivalan (dört değerlikli) bir konjuge aşı olan Menveo®'nun tek doz olarak ergenlerde ve 11-55 yaş arası yetişkinlerde kullanımı ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 19 Şubat 2010'da (10) onaylanmıştır (6, 7). ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 01 Ağustos 2013'de (12) Menveo®'nun 8700 süt çocuğunda yaptığı immünojenisite ve güvenlilik çalışmaları temel alınarak, Menveo® erken dönem süt çocuklarında 2., 4., 6. ve 12. aylarda 4 doz şeması ile, geç süt çocukluğu döneminde de 7. ay ve 12. aylarda 2 doz şeması ile süt çocuklarında kullanım için endikasyon almıştır.

Menveo® şu anda ABD'de 2 ay-55 yaş arası kişilerde intramüsküler yoldan uygulanarak invazif meningokok hastalığının önlenmesinde aktif bağışıklama için endikedir (3, 7, 10). Amerikan Bağışıklama Danışma Kurulu'nun (ACIP) önerileri ara-

sında (i) 16 yaşında uygulanan bir pekiştirme dozuyla ergenlere (tercihen 11-12 yaşında) yönelik rutin aşılama ve (ii) belirli yüksek riskli predispozan durumların görüldüğü 2-54 yaş arası hastalara yönelik iki dozluk primer aşılama kürü (2 ay aralıkla doz uygulaması, artı pekiştirme dozları) yer almaktadır. Menveo® ayrıca Kanada, Avrupa (Mart 2010'dan itibaren) (8, 9, 10) ve diğer bölgelerde ruhsatlandırılmıştır (Tablo 1). Avrupa ve dünya genelindeki birçok ülkede, Menveo® 2 yaş ve üstü kişilerde üst yaş sınırı olmaksızın endikedir.

Tablo 1: *Neisseria meningitidis*'e karşı dört değerlikli konjuge meningokok aşılarıyla uygulanan bazı aşılama programları

Ülke	Başlangıç Yılı	Öneri
ABD	2005	Pediatrik ve ergen popülasyonlar
	2011	11-18 yaş arası tüm ergenler, 2-55 yaş arası tüm yüksek riskli kişiler
Kanada	2009	Ergenliğin erken dönemlerinde, 1 yaşındaki bir bebeğe yönelik rutin aşılama programı kapsamında konjuge meningokok aşı uygulanmış olsa dahi. Bazı bölgelerde çocuklara monovalan konjuge meningokok C aşısı uygulanmasına yönelik öneri dört değerlikli konjuge aşı olarak değiştirilmiştir.
Suudi Arabistan	2010	Hacılar
Endonezya	2010	Hacılar
Yunanistan	2011	11-12 yaşındaki ergenlere yönelik "pekiştirme dozu"
Avusturya		Ergenler
İtalya'nın bazı bölgeleri		Ergenler
Türkiye	2013-2014	Hacılar

Menveo® intramüsküler yoldan uygulanmaktadır ve intravasküler, subkütan veya intradermal yolla uygulanmamalıdır. Uygulama öncesinde karıştırılarak kullanılan ve sonuçta berrak veya hafif sarımsı bir çözelti elde edilen iki kısımdan oluşmaktadır: beyaz bir toz (Men A) ve berrak bir çözelti (Men C,W,Y) şeklinde kullanıma sunulmuştur. Buzdolabında 2°C ila 8°C arasında saklanmalıdır. Aşı, koruyucu veya adjuvan içermemektedir.

Menveo® 50'yi aşkın ülkede ruhsatlandırılmıştır ve milyonlarca doz dağıtımı yapılmıştır. İki aylıktan itibaren bebekler dahil olmak üzere tüm yaş gruplarından 26.000'den fazla gönüllünün katıldığı klinik çalışmalar kapsamında Menveo® kullanılmıştır.

Menveo® klinik veriler

İnvazif meningokok hastalığı gibi nispeten nadir görülen bir enfeksiyon hastalığına yönelik bir etkililik çalışması gerçekleştirmenin lojistiği oldukça zordur. Dolayısıyla, düzenleyici makamlar aşı uygulanacak kişilerde serum bakterisidal antikor (SBA) varlığına dayanan bir koruma kanıtını kabul etmiştir.

Bu bölümde aşıyı destekleyen klinik çalışmalar açıklanmış ve alandaki potansiyel etkililiği ve ayrıca toplumsal koruyuculuk (herd immunity) potansiyeli tartışılmıştır. Bölümde ayrıca aşının bileşimi de özetlenmiştir.

Bebekler

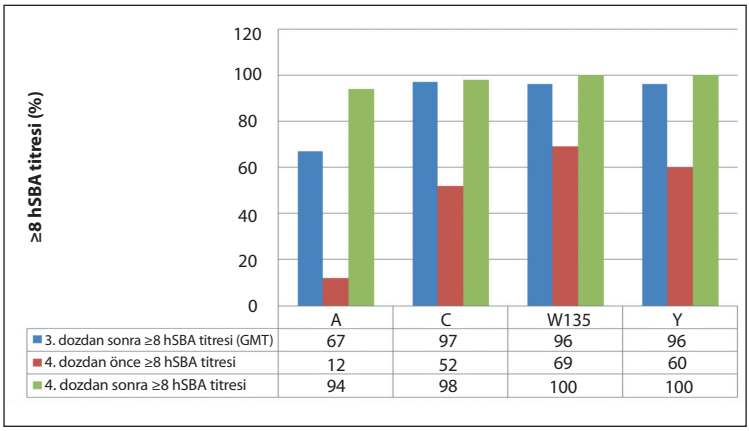
ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 01 Ağustos 2013'de (12) Menveo®'nun 8700 süt çocuğunda yaptığı immünojenisite ve güvenlilik çalışmaları temel alınarak, Menveo® erken dönem süt çocuklarında 2., 4., 6. ve 12. aylarda 4 doz şeması ile, geç süt çocukluğu döneminde de 7. ay ve 12. aylarda 2 doz şeması ile süt çocuklarında kullanım için endikasyon almıştır.

Menveo®'nun bebeklerdeki immünojenisitesi, 2004-2006 yıllarında İngiltere (Oxford) ve Kanada'da (Halifax ve Vancouver) sağlıklı bebekler üzerinde gerçekleştirilen Faz II çalışmalarda incelenmiştir. İmmünojenisite, insan komplemanı kullanılan SBA (hSBA) ile ölçüldüğü her bir meningokok serogrubuna karşı bakterisidal antikora sahip gönüllü yüzdesi olarak değerlendirilmiştir. Menveo®'nun tüm serogruplara karşı mükemmel yanıtlar sağladığı ve iyi tolere edildiği saptanmıştır (21, 19). Menveo®'nun immünojenisitesi ve tolerabilitesi ayrıca ABD'de rutin bebek aşılarıyla birlikte 2, 4, 6 ve 12-13

aylıkken 4 adet Menveo® dozu veya tek başına rutin bebek aşıları uygulanmış 1508 bebek üzerinde gerçekleştirilen bir pivotal faz III çalışmada incelenmiştir (18). Çalışmada uygulanan rutin bebek aşıları DTaP-HBV-IPV aşısı, DTap pekiştirme aşısı, 7-valan konjuge pnömokok aşısı, rotavirüs, MMR ve varisella aşılarıdır.

Sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir. Menveo®'nun oldukça immünojenik olduğu görülmüştür ve 4 doz alanlarda geometrik ortalama titrelerin (GMT'ler) 12. ayda sadece 1 doz alan kişilerin GMT'lerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüş olup, bu kişilerin A, C, W_{135} ve Y serogrupları için GMT'leri sırasıyla 17, 35, 11 ve 10 olarak belirlenmiştir. Tek potansiyel eşzamanlı etkileşim, çok minimal bir düzeyde boğmaca aşısı bileşenlerinden biri olan pertaktin antijeni ile gerçekleşmiştir. Menveo® iyi tolere edilmiştir ve tüm gruplarda benzer sıklıklarla ciddi advers olaylar meydana gelmiş olmasına karşın, sadece 3 olayın aşılamayla ilişkili olabileceği kabul edilmiştir. Bu olaylardan ikisi çalışmadan çekilmeyle sonuçlanmıştır, ancak 3 olayın tümü ortaya çıktıktan sonraki 7 gün içinde şifa ile sonuçlanmıştır.

Tablo 2: Bebeklerde Menveo®'nun immünojenisitesi (18)



	A	C	W135	Y
3. dozdan sonra ≥8 hSBA titresi (GMT)	67	97	96	96
4. dozdan önce ≥8 hSBA titresi	12	52	69	60
4. dozdan sonra ≥8 hSBA titresi	94	98	100	100

Antikor yanıtının kalıcılığını belirlemek üzere, yukarıda belirtilen İngiltere/Kanada'da yapılan faz 2 çalışmadaki (19, 21) gönüllüler 2 ila 4 yıl sonra takibe alınmıştır (16). Beklendiği gibi, antikor düzeylerinin azaldığı görülmüş

ancak sadece 3 dozluk primer aşılama serisi alan bebeklerin, 2 dozluk primer aşılama serisi alan bebeklerden avantajlı olduğu saptanmamıştır. Yazarlar, 12. aydaki dozla birlikte 2 dozluk primer aşılama planının uygulanabileceğini belirtmiştir. Ayrıca yazarlar, monovalan konjuge meningokok C aşısıyla primer aşılama yapılanlarda, dört değerlikli aşıyla başarılı bir şekilde pekiştirme sağlanabileceğini belirtmiştir.

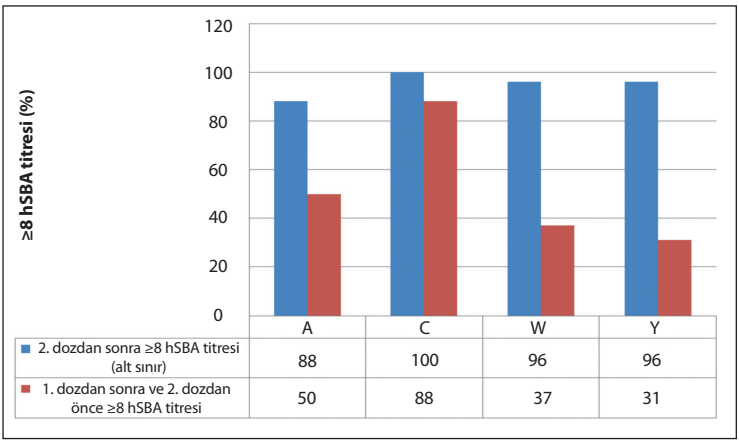
Çocuklar

Menveo® bebeklerin yanı sıra çocuklarda da incelenmiştir (17). Bu çalışmanın gerçekleştirilme nedenlerinden biri, dozların planlanmasındaki esneklik ve ayrıca diğer aşılarla eşzamanlı kullanıma ilişkin bilgi sağlamaktır. 1630 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmaya ABD'de 90 merkezden üç grup alınmıştır:

1. 7-9 aylık bebeklere Menveo® ve ardından kızamık/kabakulak/kızamıkçık/varisella aşılarıyla (MMRV) eşzamanlı olarak 12. ayda Menveo® çocuk dozu uygulanmıştır
2. 7-9 aylık bebeklere Menveo® ve ardından 12. ayda bir çocuk dozu uygulanmıştır (MMRV 13.5 aya ertelenmiştir)
3. 12 aylık bebeklere sadece MMRV uygulanmıştır

İmmünojenisite sonlanım noktası, (12 aylık aşılama döneminden 6 hafta sonra ölçüldüğü üzere) dört meningokok serogrubunun her birine karşı ≥8 hSBA titresine sahip olan gönüllü yüzdesi olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar her bir serogrup için mükemmel immün yanıt olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 3). Ayrıca, 12. ayda MMRV ile birlikte uygulanan Menveo®'ya verilen immün yanıtın tek başına Menveo®'ya verilen yanıtla eşit düzeyde olduğu belirlenmiştir. MMRV aşı yanıtlarıyla etkileşim meydana gelmemiştir ve beklenmedik güvenlilik kaygıları tespit edilmemiştir. Çalışma, daha önce meningokok enfeksiyonuna karşı aşılanmamış olanlar için 7-9. ay ve 12. aylarda uygulanmak üzere 2 dozluk alternatif bir uygulama şemasını desteklemektedir.

Tablo 3: Çocuklarda Menveo® immünojenisitesi (17)



	A	C	W	Y
2. dozdan sonra ≥8 hSBA titresi (alt sınır)	88	100	96	96
1. dozdan sonra ve 2. dozdan önce ≥8 hSBA titresi	50	88	37	31

Ergenler

ABD'de üç merkezde Menveo® (adjuvanlı veya adjuvansız) veya karşılaştırma aşısı (dört değerlikli düz polisakkarit aşısı) uygulanmış olan 11-17 yaş arası ergenler üzerinde Faz II randomize kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir (14). Jackson *ve ark*. (14) çalışmasına ortalama 14 yaşlarında 542 sağlıklı ergen gönüllü alınmıştır. Sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir ve tüm dört serogrup için güçlü immün yanıtlar olduğunu göstermektedir. Aşının son formu adjuvansızdır.

Jackson *ve ark* (14) çalışmasında kanıtlanan antikor yanıtlarının persistansını belirlemek üzere, gönüllüler 5 yıl sonra yani 16-23 yaşlarında takibe alınmıştır (15). Bu takip iki amaçla yapılmıştır: yanıtların persistansını kontrol etmek ve 5. yılda başka bir dozla pekiştirme yapmak. Daha önce Menveo® uygulanmış 50 gönüllü ve daha önce düz polisakkarid aşısı uygulanmış 51 gönüllüde bir Menveo® dozunun immünojenisitesi, daha önce hiçbiri uygulanmamış 54 gönüllüdeki immünojenisiteyle karşılaştırılmıştır.

Primer Menveo® aşılamasından beş yıl sonra, hSBA titresi ≥8 olan gönüllülerin yüzdesi C, W_{135} ve Y serogrupları için %72 ila %76 ve serogrup A için %30 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4: Menveo® veya dört değerlikli düz polisakkarit meningokok aşısıyla (MPSV4) aşılama öncesinde ve aşılamadan 1 ay sonra ergenlerde immünojenisite (14)

	A		C		W135		Y	
Aşılama	Önce	Sonra (1 ay)	Önce	Sonra (1 ay)	Önce	Sonra (1 ay)	Önce	Sonra (1 ay)
Geometrik ortalama titre (GMT) (%95 GA)								
Adjuvansız Menveo®	2,1 (2,0-2,2)	34* (26- 44)	3,2 (2,7-3,7)	58‡ (39-85)	2,9 (2,3-3,5)	49† (39-62)	3,6 (3,0-4,3)	100* (75-133)
MPSV4	2,1 (2,0-2,2)	7.0 (5,5-8,8)	3,2 (2,9-3,7)	30 (22-43)	3,6 (3,0-4,3)	30 (24-37)	3,6 (3,1-4,2)	34 (27-44)
≥1:4 hSBA titresine sahip gönüllüler (%) (%95 CI)								
Adjuvansız Menveo®	1 (0 - 5)	84* (77-89)	24 (18-32)	88† (81-93)	13 (8-20)	95 (90-98)	27 (20-35)	96* (91-98)
MPSV4	3 (1 - 6)	46 (38-53)	27 (21-34)	71 (64-78)	24 (18-31)	88 (83-93)	28 (21-35)	84 (77-89)

*İlgili MPSV4 grubuna karşı $p<0.001$
†ilgili MPSV4 grubuna karşı $p<0.01$
‡İlgili MPCV4 grubuna karşı $p<0.05$

Daha önce düz polisakkarid aşısıyla aşılanmış olan gönüllülerde, hSBA titresi ≥8 olan gönüllü yüzdesinin serogrup A için %44 ila serogrup C için %62 arasında seyrettiği belirlenmiştir. Konjugat ve düz polisakkarid meningokok aşısı tarafından oluşturulan antikorların persistansı arasındaki farkların C ve Y serogruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Menveo®'nun pekiştirme dozu ile aşılanmış kişilerde, aşılama sonrası 1. ayda, konjuge aşının primer dozlarının oluşturduğu immün hafızayı işaret eden bulgular vardır. GMT'ler düz polisakkarid aşısı uygulanmış olan kişilere kıyasla daha önce Menveo® uygulanmış kişilerde 5.56 ila 35 kat daha yüksek olduğu belirlenmiş olup, Granoff ve Pollard'ın gösterdiği gibi polisakkarit aşıların tekrarlanan dozlarına karşı immün duyarsızlık (hyporesponsiveness) ve aynı zamanda polisakkarit aşıların immünolojik hafıza sağlamadığı görülmektedir. Ancak, Menveo®'nun pekiştirme dozu, daha önce polisakkarit aşısıyla aşılanmış gönüllülerde dahi yeterli bir antikor yanıtı sağlamıştır. Menveo®'nun pekiştirme dozu iyi tolere edilmiştir. Yazarlar, konjuge aşının uzun süreli ve kapsamlı serogrup koruması sağlama açısından düz polisakkarit aşıdan üstün olduğu ve Menveo®'nun pekiştirme dozunun kişilerin meningokok aşısı geçmişinden bağımsız olarak kullanılabileceği sonucuna varmıştır. Konjuge aşının daha önce düz polisakkarit aşısıyla aşılanmış hastalarda koruyucu immün yanıtı tekrar uyardığı unutulmamalıdır.

Yetişkinler ve yaşlılar

Hacılara dört değerlikli meningokok aşısıyla zorunlu aşı uygulaması yapılması için atılan adımlar düşünüldüğünde (1), yetişkinler dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında bu aşıların kullanımı hakkında bilgi sahibi olmak önem taşımaktadır. Arjantin ve Kolombiya'da 19-65 yaş arası kişilerde tek bir Menveo® dozunun 19-55 yaş arası kişilerde başka bir dört değerlikli konjuge meningokok aşı (Menactra®) dozu veya 56-65 yaş arası kişilerde tek bir konjuge olmayan aşı (Menomune®) dozuyla karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır (22). 19-55 yaş arası kişilerde, Menveo®'nun neden olduğu immün yanıtın dört serogrubun tümü için Menactra® ile eşdeğer olduğu ve Menveo®'nun W_{135} ve Y serogrupları için Menactra®'dan istatistiksel olarak üstün olduğu görülmüştür. 56-65 yaş arası kişilerde, Menveo® düz polisakkarid aşıdan tutarlı bir şekilde daha yüksek GMT'ler sağlamıştır. Aşılar tüm gruplarda iyi tolere edilmiştir.

Aşının etkililiğini kanıtlamaya yönelik kompleman kaynağına ilişkin not

Serumda bakterisidal antikor varlığı işlevsel aktiviteyi göstermektedir. Bu tayini gerçekleştirmek için kompleman kaynağı olarak insan veya tavşan kullanılabilir. Tayinin sonuçları kompleman kaynağından etkilenmektedir, çünkü kompleman kaskatındaki bazı komponentlerin antikorlarla etkileşimleri türe özgüdür. Tavşan serumu, kompleman kaynağı olarak insan serumuyla karşılaştırıldığı zaman genellikle daha yüksek SBA titreleri sağlamaktadır. Bu serogrup ve/veya yaş grubuna göre değişmektedir. Kompleman kaynağı olarak tavşan kullanılarak elde edilen titrelerle, insan kullanılarak elde edilen titreler arasında çoğunlukla tahmin edilebilir bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu durumun olası nedenlerinden biri belirli kompleman bileşenlerinin türe özgü olmasıdır. Çalışma verileri incelenirken dikkat edilmeli ve rSBA titreleri ile hSBA titreleri direkt olarak karşılaştırılmamalıdır. Koruma başlangıçta endojen insan komplemanıyla korelasyon göstermiştir.

Meningokok enfeksiyonunu kontrol etmeye yönelik mevcut politika seçenekleri

Konjuge meningokok C aşısına yönelik önerilere (20) dayalı olarak, mevcut politika seçenekleri genel olarak dörde ayrılabilir: *i.* yaşa özgü rutin öneriler (örn. bir çocuk dozuyla birlikte bebeklikte bir, iki veya üç doz), *ii.* yakalama dozu içeren rutin bebek aşılaması stratejisi, *iii.* yakalama dozu içeren rutin çocuk aşılaması stratejisi, *iv.* sadece ergenlere yönelik aşılama strateji.

Epidemiyolojik kayma olabileceğinden, tek veya iki değerlikli konjuge meningokok aşılarından, dört değerlikli konjuge aşıya geçiş düşünülmelidir. Hacılar ve askerler gibi risk gruplarında hacca ya da askere gidecek olanlar ve diğer hacılar için düz polisakkarid aşısı önerilmesinden vazgeçilerek, konjuge aşı önerilmeye başlanması özellikle önem taşımaktadır (1). Önemli bir etki olarak, konjuge meningokok aşıları nazofaringeal taşınmayı azaltır ve böylece hastalığa açık olan aşılanmış kişilerin hem hastalanma olasılığı hem de diğer insanlara bulaştırma olasılığı azalır (23).

Sahadaki potansiyel etkililik ve ayrıca potansiyel toplumsal bağışıklık (herd immünite)

Bebek ve çocuklara yönelik dört değerlikli konjuge meningokok aşısının, monovalan konjuge meningokok C aşıları kadar etkili olduğu saptansa

dahi, çocukluğun ilerleyen dönemlerinde veya ergenlikte bir pekiştirme dozunun gerekli olacağı görülmektedir (13). Ancak, yakalama aşılaması kapsamında aşı uygulanan kişilerde her zaman bu durum söz konusu olmayabilir. Dört değerlikli konjuge meningokok aşılarının başarısı aşağıdakilere bağlıdır: (i) nazofaringeal taşıyıcılığı azaltması, (ii) toplumsal koruyuculuk düzeyi ve (iii) yakalama aşılaması programları dahil olmak üzere rutin programlarda kullanımı.

Menveo®'nun bileşimi

Menveo®, A, C, W_{135} ve Y meningokok serogruplarının neden olduğu hastalıklara karşı koruma sağlayan dört değerlikli bir oligosakkarit proteini konjuge aşısıdır. Aşı, toksik olmayan bir difteri mutantı olan CRM_{197}'ye (çapraz reaksiyon veren materyal) konjuge edilmiş A, C, W_{135} ve Y oligosakkaridlerinden oluşmaktadır. Her bir konjugat ayrı olarak hazırlanır ve daha sonra birleştirilerek dört değerlikli aşı elde edilir.

Menveo® üretiminde kullanılan kimya, oligosakkaritlerin tek bir oligosakkarit lokusunda tek yönlü olarak taşıyıcı proteine bağlandığı iyi karakterize edilebilen bir oligosakkarid protein konjugatı (yani türevlendirilmiş eski indirgeyici grup) elde edilmesini sağlamaktadır. Oligosakkaridin proteine tek noktadan bağlanması, bir oligosakkarit zinciri taşıyıcı proteine oligosakkarit üzerinde birden fazla noktadan bağlandığı zaman oluşan heterojen bir konjugat ağı oluşumunu engellemektedir. CRM_{197}'nin kendisi, tutarlı bir konjuge aşı üretimini kolaylaştıran, oldukça saf ve iyi karakterize edilmiş bir proteindir. Üretim işlemleri sonucunda her bir serogrup oligosakkarit için tutarlı düzeyde glikozilasyon (protein-oligosakkarit oranı) gerçekleşmesine neden olmaktadır.

A, C ve Y konjugatları için oligosakkarit-protein oranı yaklaşık 0.6 iken, W_{135} konjugatı için bu oran yaklaşık 1'dir (4). W_{135} konjugatına ait yüksek moleküler kütle, bu konjugata ait yüksek sakkarit-protein oranıyla tutarlıdır. Bir çalışma, CRM_{197}'de bulunan 39 lizin arasından on dokuzunun yaygın olarak oligosakkaride bağlı bir şekilde bulunduğunu göstermiştir (2).

Menveo® bebekler, çocuklar, ergenler, yetişkinler ve yaşlı yetişkinlerde incelenmiştir. Şu anda ABD'de ve bazı Avrupa ülkelerinde ergenlere ve yetişkinlere evrensel uygulama ve yüksek riskli gruplara uygulama dahil olmak üzere bir dizi rutin aşılama programı kapsamında kullanılmaktadır. İstenmeyen

bir güvenlilik sinyali bulunmamaktadır. CRM_{197} proteininin uzun yıllardır kullanılıyor olması, bebeklikte uygulanan rutin aşılarla eşzamanlı kullanımı destekleyen çalışmalar ve aşılama takvimindeki esnekliği, Menveo®'yu 2 aydan başlayarak, süt çocuklarında alternatif aşı şemalarıyla, geniş bir yaş grubunda meningokok serogruplarına karşı çoklu koruma sağlama açısından önemli bir seçenek haline getirmektedir.

FERAGATNAME: Dr. E. David G. McIntosh ve Dr. William Egan Novartis Aşı ve Tanı Ürünleri şirketinin çalışanlarıdır.

KAYNAKLAR

1. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. The Hajj: updated health hazards and current recommendations for 2012. Euro Surveill 2012; 17(41): 20295.
2. Bardotti A, Averani G, Berti F, Carinci V, et al. Physiochemical characterization of glycoconjugate vaccines for the prevention of meningococcal disease. Vaccine 2008; 26: 2284-2296.
3. 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: 1213-1218.
4. Bröker M, Constantino 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 conjugate protein in vaccines and other potential clinical applications. Biologicals 2011; 39: 195-204.
5. Bröker M, Dull PM, Rappuoli R, Costantino P. Chemistry of a new investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine that is immunogenic at all ages. Vaccine. 2009;27(41):5574-80.
6. 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(9): 273.
7. CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60(3): 72-76.
8. European Medicines Agency, 2012. Menveo®. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001095/human_med_001323.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

9. European Medicines Agency, 2013. Menveo®. http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22866/SPC/

10. FDA Approval Letter 19th February 2010. Menveo®. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201343.htm

11. FDA 2011. Package insert. Menveo®. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201342.htm

12. FDA (U.S. Food and Drug Administration). August 1, 2013. Approval Letter – Menveo (http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm363785.htm reached on 05.09.2013)

13. Ishola DA Jr, Borrow R, Findlow H, Findlow J, Trotter C, Ramsay ME. Prevalence of serum bactericidal antibody to serogroup C Neisseria meningitidis in England a decade after vaccine introduction. Clin Vaccine Immunol 2012; 19: 1126-1130.

14. Jackson LA, Jacobsen RM, Reisinger KA, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in health adolescents. Pediatric Infectious Disease Journal 2009; 28: 86-91.

15. Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, Izu A, Odrljin T, Dull PM. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. Pediatric Infectious Disease Journal 2013; In Press.

16. Khatami A, Snape MD, David E, Layton H, John T, Yu L-M, et al. Persistence of the immune response at 5 years of age following infant immunisation with investigational quadrivalent MenACWY conjugate vaccine formulations. Vaccine 2012; 30: 2831-2838.

17. Klein NP, Shepard J, Bedell L, Odrljin T, Dull P. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered concomitantly with measles, mumps, rubella, varicella vaccine in healthy toddlers. Vaccine 2012a; 30: 3929-3936.

18. Klein NP, Reisinger KS, Johnston W, Odrljin T, Gill CJ, Bedell L, Dull P. Safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine given concomitantly with routine vaccinations in infants. Pediatric Infectious Disease Journal 2012b; 31: 64-71.

19. Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, John TM, Yu-L-MM, Langley JM, et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. Pediatric Infectious Disease Journal 2009; 28: 186-193.

20. Safadi MAP, McIntosh EDG. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccine policies. Expert Rev Vaccines 2011; 10: 1717-1730.

21. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu L-MM, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. A randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 173-184.

22. Stamboulian D, Lopardo G, Lopez P, Cortes-Barbosa C, Valencia A, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. Int J Infect Dis 2010; 14: e868-e875.

23. Wilder-Smith A. Meningococcal disease in international travel: vaccine strategies. J Travel Med. 2005;12(1):S22-9.

MENACTRA MENİNGOKOKAL (A, C, Y VE W-135 GRUPLARI) POLİSAKKARİT DİFTERİ TOKSOİDİNE KONJUGE AŞI

13

Dr. Tamer PEHLİVAN*, Dr. Alp Giray DOĞU**

** Sanofi Pasteur Ortadoğu Kuzey Afrika Ofisi, İstanbul*

*** Sanofi Pasteur Türkiye Ofisi, İstanbul*

İnvazif meningokokal hastalık (İMH), dünyada yaygın görülen bir halk sağlığı problemidir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde her yıl yaklaşık 500.000 meningokok vakası ortaya çıkmakta ve 50.000 kişi hayatını kaybetmektedir (1). İMH'ye gram-negatif, hücre içi, aerobik bir diplokok olan *Neisseria (N.) meningitidis* isimli bakteri neden olur (2). *N. meningitidis*, kapsüller polisakkaritlerinin immunolojik reaktivitelerine göre 12 serogruba (A, B, C, E-29,H, I, K, L, W, X, Y, Z) ayrılır (2). Dünya genelinde İMH'nin büyük bölümünden başlıca beş serogrup (A, B, C, Y, W-135) sorumludur (3). Serogrup B'nin polisakkarit kapsülü fetal nöral dokuya çok benzediği için immunojenik değildir (2).

Saflaştırılmış kapsüler polisakkaritlerden oluşan ilk meningokokal aşıların daha büyük çocuklar ve erişkinlerde serogrup A, C, Y ve W hastalıklarına karşı etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Ancak, polisakkarit aşılar 2 yaşın altındaki çocuklarda hafıza ya da yeterli düzeylerde koruma oluşturmayan T hücre bağımsız immün yanıtları uyarmaktadır. Öte yandan, başarılı biçimde geliştirildiğinde, taşıyıcı proteine konjuge edilen polisakkarit antijenler T hücre bağımlı immün yanıtlar oluşturarak, daha yüksek antikor titreleri (özellikle genç popülasyonlarda), artmış antikor aviditesi ve immünolojik hafıza oluşturmaktadır.

Dünyadaki ilk konjuge kuadrivalan meningokokal aşı—Menactra (Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA [Men-ACWY-D])—her biri difteri toksoid proteinine kovalent olarak bağlanmış 4 meningokokal kapsüler polisakkarit içermektedir (4, 5). Menactra, 11–55 yaş arasındaki adolesanlar ve erişkinlerde *N. meningitidis* A, C, Y ve W-135 serogruplarının neden olduğu meningokokal hastalığın önlenmesi için 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlandırılmıştır (5). MenACWY-D, 2006 yılında Kanada'da kullanım için ruhsatlandırılmış ve daha sonra da 30'u aşkın ülkede ruhsatlandırılmıştır. Aşamalı bir yaklaşımla, aşı daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 yaşa kadar küçük çocuklar için 2007 yılında ve en son olarak da 9 aylığa kadar küçük çocuklar için 2011 yılında ruhsatlandırılmıştır (6). MenACWY-D'nin kullanıma sunulmasından sonra ABD'deki adolesanlarda meningokokal hastalık yükündeki azalmaya ilişkin bulgular yakın zamanda Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından bildirilmiştir (7).

Meningokokal hastalık tüm yaş gruplarını etkileyebilmesine rağmen, gelişmiş ülkelerde özellikle 4 yaş altı çocuklar ve adolesanlarda daha yüksek oranlarda görülmektedir (8). Kuadrivalan meningokokal konjuge aşılar Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek meningokokal hastalık riski olan tüm adolesanlarda rutin olarak uygulanmaktadır (9). Bunun sebeplerinden biri küçük yaşlarda görülen invazif meningokokal hastalığın aşıyla önlenebilir kısmının adolesanlara göre daha düşük olması (10) bir diğer sebebi ise vaka ölüm oranlarının ≥ 11 yaşta (% 21,2), 11 yaşından küçüklere (% 4,8) göre da yüksek olmasıdır (rölatif risk: 3,0; % 95 güven aralığı (GA): 1,6-5,6; $p< 0,001$) (11).

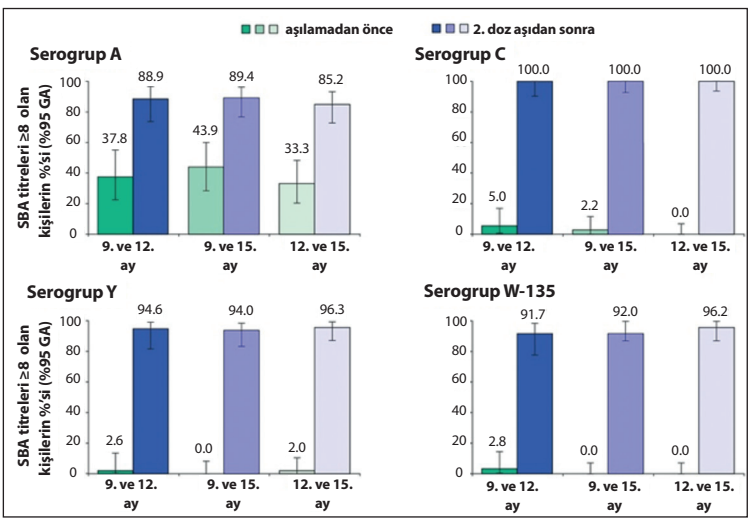
Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalara göre, İMH Türkiye'de en çok beş yaş altı, beş yaş altında da 2 yaş altındaki çocukları etkilemektedir (12-6). Bu çalışmaların toplu olarak değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkan rakamlara göre, İMH kaynaklı ölümlerin % 70,9'unun 5 yaş altında, % 62,3'ünün ise 2 yaş altında görülmektedir. Dolayısıyla biz yazımızda daha çok süt çocukları (infant) ve oyun çocuklarında Menactra'nın kullanımı üzerinde duracağız.

Menactra aşı takvimi belirlenmesi:

Menactra'nın yaş endikasyonunun süt çocukları ve oyun çocuklarını da kapsayacak şekilde genişletilmesi esnasında gerçekleştirilen faz II çalışmalarında (17), Menactra ilki 9. ayda, ikinci doz 12. veya 15. aylarda

uygulanmak üzere, 2 doz olarak uygulanmıştır. Ayrıca bir diğer çalışma kolunda ise Menactra 12. ve 15. aylarda uygulanmıştır. Egzojen kompleman olarak insan komplemanı kullanıldığında, koruyucu serum bakterisidal aktivite (hSBA) olan 1:4'ten (18,19) daha konservatif bir değer olan 1:8 oranında hSBA titrelerine sahip olan çocukların yüzdesi 85,2 ile 100 arasında değişmektedir (Şekil 1) (17). Bu çalışma ve diğer Faz III çalışmaların bulguları ışığında Menactra 9-23 ay arasındaki çocuklarda, aralarında en az 3 ay olmak kaydıyla, 2 doz olarak ruhsatlandırılmıştır (4).

Şekil 1: Çeşitli aşılama takvimlerine göre 2. doz aşılamadan bir ay sonra SBA-HC Titreleri ≥ 1:8 olan katılımcıların oranı (kolonlar % 95 GA ile ortalamaları göstermektedir). Şekil 17 no'lu referanstan uyarlanmıştır.



Süt çocuğu ve oyun çocuklarında 2 doz MenACWY-D uygulama şeması, 2006 ve 2009 yılları arasında yürütülen 3 pivotal faz III çalışmada (Çalışma A,B ve C) değerlendirilmiştir (20). Bu 3 çalışma için, ilk doz, ABD'de yerleşmiş bir uygulama olan sağlam çocuk vizitine karşılık gelen ve diğer aşılarla etkileşim riski olmaksızın yeni bir aşı ekleme fırsatı sağlayan 9. ayda uygulanmıştır. İkinci MenACWY-D dozu tek başına ya da yaygın çocukluk çağı aşılarıyla eşzamanlı olarak uygulanmış gerçekleştirilen güvenlilik değerlendirmelerini ve hSBA ile ölçülen immünojenisite sonuçlarını aşağıda sunulmuştur.

Güvenlilik

Üç binden fazla çocuk tek başına ya da standart pediatrik aşılarla eşzamanlı olarak Menactra almıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma koluna göre güvenlilik popülasyonundaki katılımcıların dağılımı

MenACWY-D Çalışma Kolları						Kontrol Aşı Çalışma Kolları		
	Yalnız M	**M + MMRV**	**M + MMRV + Hib**	**M + PCV7**	**M + MMRV + PCV7 + HepA**	**MMRV + PCV7**	**MMRV + PCV7 + Hib**	**MMRV + PCV7 + HepA**
Çalışma A (n = 1247)	407	293	129	418	na	na	na	na
Çalışma B (n = 2253)	257	664	24	246	na	476	586	na
Çalışma C (n = 1374)	na	na	na	na	1053	na	na	321
Tüm Çalışmalar (n = 4874)	664	957	153	664	1053	476	586	321
Birleşik Kollar	3491					1383		

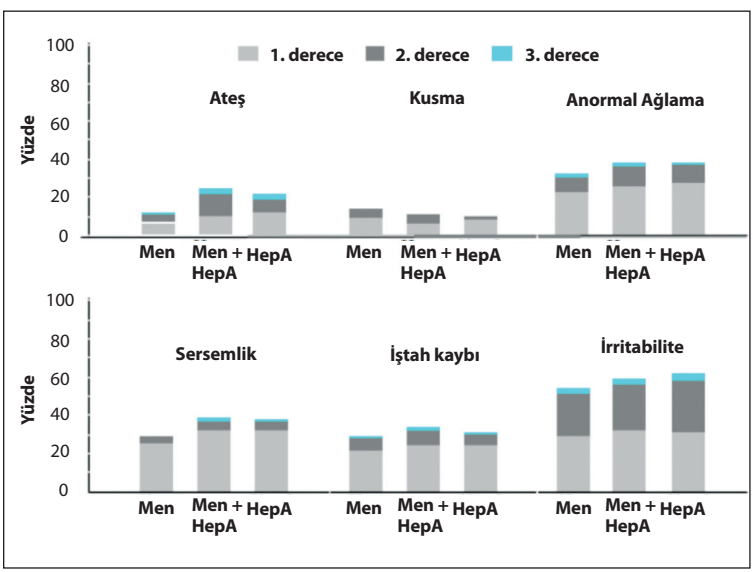
M: Menactra; na: geçerli değil; MMRV: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) ve Suçiçeği (S) kombine aşısı veya KKK + S; Hib: Konjuge *Haemophilus influenzae* tip b aşısı; PCV7: 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı; HepA: Hepatit A aşısı; Tablo 20 no'lu referanstan uyarlanmıştır.

MenACWY-D uygulamasında beklenen enjeksiyon yeri reaksiyonları bildiren katılımcıların yüzdeleri, MenACWY-D 9 aylıkken (% 46,8) veya 12 aylıkken (% 43,2) tek başına uygulandığında benzerlik göstermiştir. Bu yüzdeler, MenACWY-D katılımcılar 12 aylıkken MMRV ile birlikte (% 46,8) veya MMRV ve Hib (% 44,4) ile birlikte uygulandığında gözlenen yüzdelerle benzer bulunmuş ve MenACWY-D aşısı PCV7 ile birlikte (% 54,6) veya PCV7 + MMRV + HepA ile birlikte (% 57,5) uygulandığından daha düşük olma eğilimi göstermiştir. MenACWY-D olamayan aşıların uygulandığı yerlerde bildirilen

beklenen enjeksiyon yeri reaksiyonları tüm çalışma gruplarında benzer bulunmuştur.

Menactra tek başına veya diğer rutin çocukluk çağı aşılarıyla birlikte uygulandığın ortaya çıkan sistemik advers olay oranları benzerdir. Bildirilen sistemik reaksiyonları çoğu hafif ve orta derecelidir. Birçok yazar tarafından en güvenilir aşılardan birisi olarak kabul edilen hepatit A aşısı ile Menactra'nın birlikte veya ayrı ayrı uygulanmaları sonucu ortaya çıkan sistemik advers olayların karşılaştırılması Şekil 2'de gösterilmektedir.

Şekil 2. 12. Ayda bir arada veya ayrı ayrı uygulanan Men ve Hep A sonrasında sistemik reaksiyon bildiren katılımcıların yüzdesi ve bildirilen reaksiyonların şiddetine göre dağılımı. Kaynak: Sanofi Pasteur data on file. Safety Study of Menactra® (Meningococcal [Groups A, C, Y and W-135] Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine) when Administered with Other Pediatric Vaccines to Healthy Toddlers. MTA48. Document ID: CLI_090571. Version 1.0, 29 July 2009.

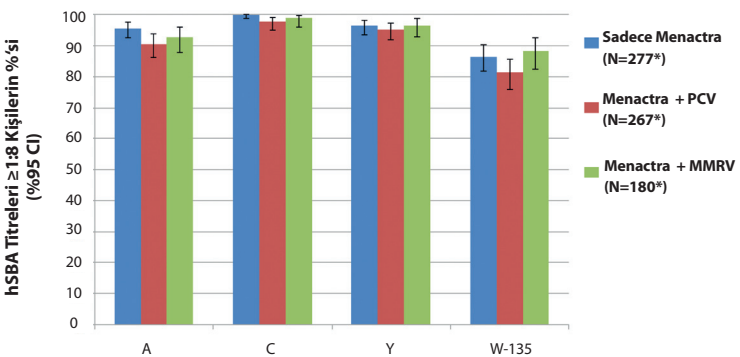


İmmunojenisite

Menactra tek başına veya 12. ayda diğer çocukluk çağı aşılarıyla birlikte uygulandığında seroprotektif hSBA titreleri (1:8) elde eden çocukların yüzdesi % 81,2 ile % 100 arasında değişmektedir (Grafik 1). Koruyuculuk için eşik değeri daha önce bildirilen18,19 1:4 olarak alındığında ise, hSBA titreleri bu değerin üzerinde olan çocukların yüzdesi % 91'den fazladır.

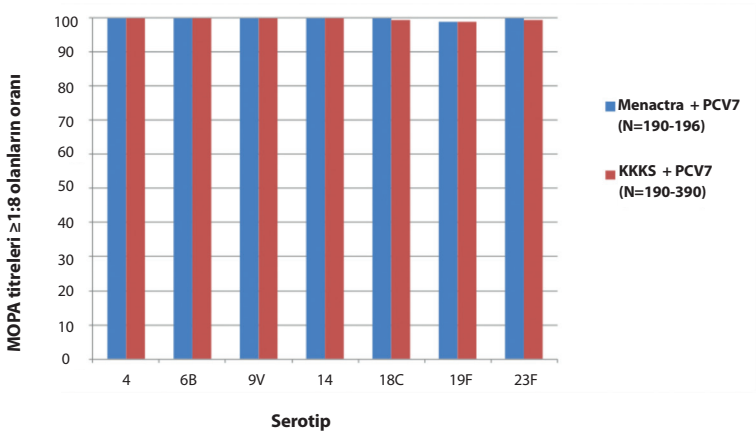
Çalışma B'de, 12 aylıkken eşzamanlı MenACWY-D ve MMRV (veya MMR+V) uygulamasından sonra kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşısı yanıtları MMRV ve PCV7 (MenACWY-D olmaksızın) uygulamasından sonraki yanıtlarla eşdeğer bulunmuştur. Koruyucu antikor konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdeleri arasındaki farklılığın 2-yanlı % 95 GA üst sınırı, kızamık antikor konsantrasyonları için < % 5, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği antikor konsantrasyonları için < % 10 olarak bulunmuştur. MMRV veya Hib antijenlerine karşı koruyucu titreler elde eden katılımcıların yüzdeleri, bu aşılar ister tek başına isterse MenACWY-D ile eşzamanlı olarak verilsin benzer bulunmuştur.

Grafik 1: Menactra tek başına veya diğer çocukluk çağı aşıları ile birlikte uygulandığında, her bir serogruba karşı, seroprotektif titrelere (hSBA≥1:8) sahip olan çocukların yüzdesi. Grafik 20 no'lu referanstan uyarlanmıştır.



Onikinci ayda PCV7 IgG ELISA yanıtları için, GMC oranları (GMCMMRV+PCV7 veya MMRV+PCV7+Hib/GMCMenACWY-D+PCV7) tüm serotipler için <2 olmuştur (serotip 4 için 1,59–1,83, serotip 6B için 1,52–1,99, serotip 9V için 1,25–1,74, serotip 14 için 1,56–1,58, serotip 18C için 1,45– 1,84, serotip 19F için 1,55–1,61 ve serotip 23F için 1,41–1,52). Eşzamanlı PCV7 ve MenACWY-D uygulamasından sonra anti-pnömokokal antikor yanıtları, 14 yanıt karşılaştırmasının 11'i için, eşzamanlı PCV7 ve MMRV veya PCV7, MMRV ve Hib uygulamasından sonraki yanıtlarla eşdeğer bulunmuştur (anti-pnömokokal antikor GMC'lerin oranlarının 2-yanlı %95 GA üst sınırları [GMCMMRV+PCV7 veya MMRV+ 7+Hib/GMCMenACWY-D+ 7] ≤2 olmuştur). Serotip 4, 6B ve 18C için, anti-pnömokokal antikor GMC'lerin oranları (GMCPCV7+MMRV/GMCPCV7+MenACWY-D) <2 olmuş, bu oranların 2-yanlı %95 GA üst sınırları >2 olarak bulunmuştur. MOPA'ya göre geometrik ortalama titreler tüm serotipler için yüksek bulunmuştur ve çalışma grupları arasındaki herhangi bir ayrılık, koruyucu eşik olan 1:8'den daha yüksek titrelerde gözlenmiştir. PCV7 aşısı MenACWY-D ile birlikte uygulandığında geometrik ortalama titre veya GMC yanıtları daha düşük olmasına karşın, katılımcıların % 98'inden fazlası pnömokokal MOPA (multipleks opsonofagositik tahlil) titreleri ≥ 1:8 ve ELISA antikor konsantrasyonları ≥ 0,35 µg/mL elde etmiştir (Grafik 2).

Grafik 2: Çalışma B'de koruyucu MOPA titrelerine sahip olan çocukların oranı (1:8). Grafik 20 no'lu referanstan uyarlanmıştır.



Menactra süt çocuğu ve oyun çocuklarında tek başına, MMRV (veya MMR+V), PCV7 veya Hep A ile birlikte kullanıldığında güvenlidir ve iyi tolere edilir. Menactra sonrası görülen uygulama yeri reaksiyonlarının çoğu hafif veya orta dereceli yoğunluktadır. MMRV, PCV ve Hep A aşılarına bağlı advers etki sıklığı Menactra ile veya Menactra'sız uygulandıklarında benzerdir.

Menactra tek başına veya diğer çocukluk çağı aşıları ile birlikte kullanıldığında immünojeniktir. Menactra ile birlikte uygulandıklarında, diğer çocukluk çağı aşılarına verilen yanıtlar, PCV hariç, etkilenmemiştir. PCV7 içerisinde bulunan 7 serogrubun 3'üne karşı verilen yanıtlarda düşüş gözlense de, koruyucu düzeyde MOPA titresi ve ELISA antikor konsantrasyonlarına sahip olan çocukların yüzdesinin % 98'den büyük olduğu göz önünde bulundurulursa, bu düşüşün klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülebilir.

Pelton ve Gilmet, "daha büyük infant-oyun çocuğu" stratejisi (yani, çocukları 6 aylık veya daha büyük yaşta aşılamaya başlama) fikrinin "erken-infant" stratejisine (2, 4 ve 6 aylıkken uygulanan 3 dozluk birincil seri, bunu takiben 12–15 aylıkken uygulanan bir rapel doz, 3+1 stratejisi olarak adlandırılır) kıyasla ek yararları olduğunu kabul etmiştir. Ortega-Sanchez (21) Amerika Birleşik Devletleri'nde infant ve oyun çocuklarında bir meningokokal aşılama programının maliyet etkililiğini modellediğinde, meningokokal hastalık insidansındaki mevcut tarihsel düşüşlerle, 2-doz stratejisi için kurtarılan kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı başına maliyetin 3+1 stratejisi ile benzer olduğunu kanıtlamıştır. Benzer bir bulgu, gerçek dünya deneyimi ile doğrulanmış bulunmaktadır. Avrupa ve Kanada'daki konjuge meningokok C immünizasyon programlarının değerlendirilmesi, 1-dozluk oyun çocuğu programları, 2-dozluk infant-oyun çocuğu programları ve 3-dozluk infant programlarının meningokokal hastalıkta eşdeğer azalmalar sağladığını göstermiştir (22-24). Bunun ışığında, 2-dozluk MenACWY-D şeması, yalnızca bireysel düzeyde değil, aynı zamanda programa dayalı düzeyde de umut vaat etmektedir.

Özet olarak, MenACWY-D, 9–23 aylık çocuklarda 3 ay arayla 2-dozluk bir aşı şeması şeklinde uygulandığında kuadrivalan bir aşının geniş korumasını sunmaktadır. Bu şema bebekleri klasik 3+1 bebek şemasına kıyasla daha az sayıda dozla koruyabilmekte ve etkileşim riskini ve zaten kalabalık olan bir bebek aşılama şemasına bir başka aşının dahil edilmesinin getirdiği güçlükleri minimum düzeye indirmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO. Meningococcal meningitis, fact sheet No. 141. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/
2. Rosenstein NE, et al. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001;344(18):1378-88.
3. Harrison LH, et al. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 2009;27 (Supplement 2):B51-B63.
4. Menactra Kısa Ürün Bilgisi. 07.11.2012.
5. Food and Drug Administration Web Site. January 14, 2005 approval letter. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm131181.htm adresinden en son 13.03.2013 tarihinde ulaşılmıştır.
6. Food and Drug Administration Web Site. FDA approves the first vaccine to prevent meningococcal disease in infants and toddlers. 2012. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm252392.htm adresinden en son 13.03.2013 tarihinde ulaşılmıştır.
7. Cohn AC. Optimizing the adolescent meningococcal vaccination program. Available at: www.cdc.gov/vaccines/ed/ciinc/downloads/Dec_10/Cohn.pptx adresinden en son 13.03.2013 tarihinde ulaşılmıştır.
8. SAGE Working Group. Background paper on Meningococcal Vaccines. Mar 15, 2011. http://www.who.int/immunization/sage/1_mening_background_document_v5_3__apr_2011.pdf adresinden en son 25.01.2012 tarihinde ulaşılmıştır.
9. ACIP Childhood/Adolescent Immunization Work Group, Akinsanya-Beysolow I, Jenkins R, Meissner HC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years--United States, 2013. MMWR Surveill Summ. 2013;62(Suppl 1):2-8.
10. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network Neisseria meningitidis, 2007. http://www.cdc.gov/abcs/reportsfindings/survreports/mening07.pdf adresinden en son 13.03.2013 tarihinde ulaşılmıştır.
11. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, Byington CL, Woods CR, Tan TQ, Hoffman JA, Wald ER, Edwards KM, Mason EO Jr. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. Pediatrics. 2006;118(4):e979-84.
12. Özdal GZ. 2000 - 2005 yılları arasında kliniğimize başvuran meningokoksik hastalıklı olguların değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Diyarbakır, Türkiye: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2006.

13. Tüysüz B, Özlü İ, Erginel A. Meningokok hastalıklarının epidemiyolojisi:140 hastalık bir çalışma. İst Çocuk Klin Derg 1992;27:32-5.

14. Akyıldız B, Uzel N, Çitak A, Soysal D, Karaböcüoğlu M, Üçsel R. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51(1):26-30.

15. Öztürk F, Gürses N, Yıldırım Ö. Çocukluk çağında meningokoksemi. ANKEM Derg 1998;12(1):35-40.

16. Uysalol M, Kadıoğlu L, Zubarioğlu M, Paslı E, Telhan L, Çetinkaya F. Çocuk enfeksiyon hastalıkları servisimizde izlenen meningokoksemili vakalarımızın değerlendirilmesi. ŞEH Tıp Bülteni 2007;41(2):45-50.

17. Pina M, Hou V, Bassily E, Reinhardt A, Oster P. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers. Presented at: 11th European Monitoring Group on Meningococci Meeting, May 18-20, 2011,Ljubljana, Slovenia.

18. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J Exp Med 1969;129:1307–26.

19. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. J Exp Med 1969;129:1327–48.

20. Pina LM, Bassily E, Machmer A, Hou V, Reinhardt A. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. Pediatr Infect Dis J 2012;31(11):1173-83.

21. Ortega-Sanchez I. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination in infants and toddlers in the United States. http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-oct11/03-MCV-Ortega-Sanchez.pdf. adresinden en son 13.03.2013 tarihinde ulaşılmıştır.

22. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, et al. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. Vaccine 2009;27(suppl 2):B20–B29.

23. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, et al.; Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). The impact of childhood meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canada. Pediatr Infect Dis J 2009;28:220–4.

24. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, et al. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. Pediatr Infect Dis J 2006;25:79–80.

NİMENRİX™ MENİNGOKOKAL KUADRİVALAN (SEROGRUPLAR A, C, W135, Y) TETANOZ TOKSOİD KONJUGE AŞI

14

Dr. Z. Diyar Tamburacı USLU*, Dr. Eda Karadağ ÖNCEL**

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Antalya*

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara*

Neisseria meningitidis dünya genelinde çocuklar ve adolesanlarda görülen bakteriyel menenjitin en önemli nedenlerinden biridir. İnvazif meningokok hastalıklarının (IMH) aşılama yoluyla önlenmesi küresel hastalık kontrolü anlamında en iyi çözüm olarak durmaktadır. Polisakkarid-protein konjuge aşılar infantlar ve küçük çocuklarda immun hafıza geliştirerek T-hücre bağımlı yanıtları başarıyla indüklemektedirler (1).

Nimenrix (MenACWY-TT) polisakkarid serogruplar A, C, W135 ve Y içeren kuadrivalan menigokokal konjuge aşıdır ve taşıyıcı proteini tetanoz toksoididir (TT) (2). *Neisseria meningitidis* A, C, W135 ve Y serogruplarının sebep olduğu invazif meningokokal hastalıklara karşı, aktif immunizasyonda 12. aydan itibaren tek doz olarak uygulanmaktadır (2).

Yapılan randomize, çok merkezli faz III çalışmalarda tek doz Nimenrix uygulamasının, sağlıklı 12-23 aylık bebekler, 2-17 yaş arasındaki çocuklar ve adolesanlarda ve 18-55 yaş arasındaki yetişkinlerde aşı içeriğindeki dört serogruba karşı güçlü immun yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. Çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde dört serogruba karşı aşılamadan 1 ay sonra Nimenrix ile saptanan aşı yanıt oranları, en az Men-PS

(meningokokal polisakkarid aşı) kadar etkin bulunmuştur. Ayrıca birçok faz II çalışma ve yapılan bir faz III çalışma göstermiştir ki, Nimenrix'in tüm yaş gruplarında oluşturduğu immun yanıt ilk aşılamadan 7-42 ay sonra devam etmektedir (tavşan serumunda bakterisidal aktivite değerlendirilmiştir). Aşı, bebeklerde immun hafızayı da indüklemektedir. Buna ek olarak, çeşitli randomize, çok merkezli, faz III, non-inferiorite çalışmalarında diğer çocukluk çağı aşıları veya mevsimsel grip aşıları ile birlikte uygulandığında Nimenrix'in veya beraberinde uygulanan aşının oluşturduğu immun yanıtın genel olarak değişmediği gösterilmiştir (3).

Tek başına veya diğer rutin aşılarla birlikte uygulandığında, Nimenrix tüm yaş gruplarında genellikle iyi tolere edilmiştir. Aşılamayı takiben 4 günlük sürede görülen evre 3 lokal veya sistemik beklenen yan etkiler ve 6 aylık uzun bir takip süresi sonrası görülen ciddi yan etkiler insidansı düşük bulunmuştur(< %4.5) (3).

Koruyucu etkililik ve daha uzun dönemli devamlılık çalışmalarına ihtiyaç olsa da, şuan ki kanıtlar tek doz olarak verilen Nimenrix'in geniş bir yaş grubunda, 12 aylık küçük çocuklar dahil olmak üzere, meningokok hastalığını önlemede değerli bir aşılama opsiyonu olduğunu göstermektedir.

İmmün yanıt

Nimenrix'in farklı formulasyonlarının immünojenisitesi ilk olarak faz II çalışmalarda sağlıklı bebeklerde (12-14 ay) (4), çocuklarda(3-5 yaş) (5), ve ergenlerde ve genç yetişkinlerde(15-25 yaş) (6) gösterilmiştir. Farklı faz II çalışmalarda aşılamadan 1 ay sonrasında Nimenrix ve Menactra arasında (10-25 yaş) (7) ve Nimenrix ve Men-PS arasında 2-10 yaş (8) ve 11-17 yaş (9) benzer immünojenisite yanıtları gösterilmiştir. Nimenrix ve Menactra'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada, Nimenrix ile aşılananların %81,9-96,1'inde ve Menactra ile aşılananların %70,7-98,8'inde meningokok serogruplarına (A,C,W135,Y) karşı antikor titreleri ≥1:8 olmak üzere bakterisidal aktivite gösterilmiştir (çalışmada insan komplement testleri (hSBA) kullanılmıştır (7).

Nimenrix'in immünojenitesi bebeklerde yapılan birçok büyük, açık-etiketli 1,10-15aktif rakip kontrollü, çok merkezli faz III çalışmada, meningokokal serogrup C konjuge aşı ile ve yine çocuklar, ergenler ve yetişkinlerde yapılan faz III çalışmalarda Men-PS (kuadrivalan non-konjuge polisakkarid aşı) ile karşılaştırılmıştır. Buna ek olarak diğer aşılarla birlikte uygulandı-

ğında Nimenrix'in immünojenisitesini değerlendiren faz III çalışmalar (10-12,14,16), tek doz polisakkarid aşı sonrası Nimenrix'in tekrar aşılamada kullanımını değerlendiren çalışmalar,17 immun hafıza çalışmaları 8,18-25 ve uzun dönem takip çalışmaları (23-25) da yapılmıştır. Faz III çalışmalarda daha önce meningokok aşılaması yapılmamış sağlıklı 12-23 ay arası bebekler (10,12,16), 2-10 yaş arası çocuklar (1) veya rutin çocukluk çağı aşıları 12. Ayda (10) veya çalışma aşısından en az 180 gün (12) öncesinde tamamlanmış adolesanlar (11-17 yaş) (11,15) veya yetişkinler(18-55 yaş) (13,14) yer almıştır (Tablo 1) . Faz II 8,17-22 ve/veya uzun dönem takip çalışmalarına (23-25) dahil olma veya olmama kriterleri faz III çalışmalarındaki ile genel olarak benzerdir.

Nimenrix ve diğer menigokokal aşılar arasında immun cevap yönünden non-inferioritenin gösterilmesi aşı etkinliği sonucuna varmak için bir ölçüt olarak kullanılmaktadır (26). Tavşan serumu bakterisidal aktivitesi (rSBA) veya hSBA (meningokokal serogrup A,C,W135 veY'ye karşı koruyucu etkinlik biyomarkerleri) immünojenisiteyi değerlendirmek için kullanılmıştır (3).

Onikinci aydan itibaren tüm yaş gruplarında yapılan bu faz III çalışmalarında tek doz Nimenrix ile meningokokal serogrup A,C,W135, ve Y'ye karşı güçlü bir immun yanıt oluştuğu gösterilmiştir (1,13,15) (Tablo 2).

Aşılamadan 1 ay sonrasında GMT'ler Nimenrix ile aşılanan gruplarda 27,7 ile 323,6 kat ve Men-PS ile aşılanan gruplarda 9,9 ile 185,9 kat artmıştır (1,15). GMT'ler coğrafik bölgeler arası farklılıklar göstermektedir, bu durum lokal epidemiyoloji kaynaklı farklı serogrup maruziyeti ve karşı-reaksiyon gösteren bakteriler kaynaklı olabilir (15).

Ayrıca çocuklar ve 11-17 yaş arası ergenlerde Nimenrix ile TT taşıyıcı protein maruziyetini gösteren, güçlü bir antiTT yanıtı oluşmuştur (11,15). Bir çalışmada 0,1 IU/mL'ye eşit veya daha yüksek antiTT antikor konsantrasyonu (serokorumayı gösteren 0,01 IU/mL seviyesinden 10 kat yüksek) saptanan bireylerin oranları aşılama öncesi %67,4 olarak saptanırken bu oran aşılamadan 1 ay sonra %97,8'e yükselmiştir ve geometrik ortalama konsantrasyonlarının (GMCs) 0.421'den 11.017 IU/mL'ye yükseldiği saptanmıştır (15). Benzer bulgular başka çalışmalarda da gösterilmiştir (11), ancak antikor titrelerindeki bu artışın fonksiyonel antiTT antikorlarındaki artışı gösterip göstermediği bilinmemektedir; sonuç olarak Nimenrix tetanozakarşı rutin aşılanmanın yerine düşünülmemelidir (15).

Tablo 1: Nimenrix'in immunojenisitesini araştıran faz III çalışmalar (32)

Çalışma (denek yaşı)	Aşı Doz Rejimi (immünojenisite popülasyonundaki birey sayısı)	Primer Sonlanım Noktası
Memish et al(1) (2-10yaş)	Gp1:Nimenrix d 0(793) Gp2:Men-PSMen PS d 0(269)	Men-PS'a göre Nimenrix'in NI rSBA VR oranları(MenA,C,W135 ve Y'ye karşı) Evre 3 sistemik AE insidansı(istenilen/ istenilmeyen
Bermal et al(15) (11-17yaş)	Gp1:Nimenrix d 0(760) Gp2:Men-PS d 0(252)	Men-PS'a göre Nimenrix'in NI rSBA VR oranları (MenA,C,W135 ve Y'ye karşı) Men-PS'a göre Nimenrix'in NI, tüm evre 3 sistemik AE insidansı iki çalışmadan toplanan verilerle(36,38)
Dbaibo et al(13) (18-55yaş)	Gp1:Nimenrix(lotA,B,C) d 0(885) Gp2:Men-PS d 0(294)	Men-PS'a göre Nimenrix'in NI rSBA VR oranları (MenA,C,W135 ve Y'ye karşı) Nimenrix'in rSBA antikor GMT'ler i(MenA,C,W135 ve Y'ye karşı) açısından lota lot tutarlılığı
DİĞER AŞILARLAR İLE BİRLİKTE VERİLDİĞİNDE DEĞERLENDİREN ÇALIŞMALAR		
Vesikari et al(10) (12-23ay)	Gp1:Nimenrix+MMRV kombine aşısı d 0 ve MMRV kombine aşısı d 84(361) Gp2:Nimenrix d 0 ve MMRV kombine aşısı d 42 ve d 84(366) Gp3: MMRV kombine aşısı d 0 , d 84 ve MenC-CRM197 d 42(121) Gp4:MenC-CRM197 d 0 ve MMRV kombine aşısı d 42 ve d 84(124)	MenC-CRM197'e göre Nimenix'in NI MenC için SR oranı Nimenrix'in aşı sonrası SR oranları(MenA,C,W135 ve Y'ye karşı) Nimenrix'e göre Nimenrix+ MMRV kombine aşısı'nın NI veya tek başına MMRV kombine aşısı'nın SR oranları(MenA,C,W135 ve Y'ye karşı) ve SC oranları(MMRV antijene karşı)
Knuf et al(12) (12-23ay)	Gp1:Nimenrix+Infanrix hexa d 0(194) Gp2:Nimenrix d 0 ve Infanrix-hexa d 30(188) Gp3:Infanrix-hexa d 0 ve Nimenrix d 30(188) Gp4:Meningitec d 0(115)	Nimenrix+Infanrix hexa'nın her iki aşının ayrı ayrı kullanımlarına göre NI; MenA,C,W135 ve Y'ye karşı SR oranları, hepatitB ve Hib'ye karşı SP oranları, boğmacaya karşı antikorGMCsi
Ostergaard et al(21)(11-17yaş)	Gp1:Nimenrix+Twinrix 1 ve 6.ay(360) Gp2:Nimenrix d 0(115) Gp3:Twinrix d 0 ve 1 ve 6.ay(119)	Nimenrix+Twinrix'in her iki aşının ayrı ayrı kullanımlarına göre NI; MenA,C,W135 ve Y'ye karşı GMT'ler , hepatitA'ya karşı SC oranı, hepatitB'ye karşı SP oranı
Reyes et al(14) (18-55yaş)	Gp1:Nimenrix d 0(308) Gp2:Nimenrix+Fluarix d 0(105) Gp3:Men-PS d 0(104)	Nimenix+Fluarix'in tek başına Nimenrix'e göre NI; MenA,C,W135 ve Y'ye karşı rSBA antikor GMT'ler i Fluarix+Nimenrix'in Avrupa komitesi Beşeri Tıbbi Ürünler kriterleri açısından HI antikor titresine göre, standart kabul edilebilir immünojenisitesi, 49
Ruiz-Palacios et al(16)(12-23ay)	Gp1:Nimenrix+synflorix d 0(175) Gp2:Nimenrix d 0 ve Synflorix d 30(81) Gp3:Synflorix d 0 ve Nimenrix D 30(81)	Nimenrix+Synflorix'in tek başına Nimenrix'e göre NI; Men A,C,W135,Y'ye karşı SC oranları Nimenrix+Synflorix'in tek başına Nimenrix'e göre NI; antipnömokokal antikor GMC oranları

AEs:advers olay; GMCs:geometrik ortalama konsantrasyonlar; GMTs: geometrik ortalama titreler; gp:grup; HI: hemaglutinin inhibisyonu; Hib:Haemophilus influenzae tip B; Men:meningokokal serogrup; MMRV: kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği virüsü; NI: non-inferiorite; rSBA: tavşan serum bakterisidal aktivite; SC: serokonversiyon; SP: serokoruma; SR: serocevap; VR: aşı yanıtı

Tablo 2. Sağlıklı çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde Nimenrix immunojenisitesi. Randomize, açık-etiketli çok merkezli, faz III, non-inferiorite çalışmaları

	n	Aşı yanıt oranı % (a)				n	GMT			
		A	C	W135	Y		A	C	W135	Y
2-10 Yaş Çocuklarda(1)										
NIMENRIX	638-771	88.6	95.9	97.4	92.5	788-791	6309.7	4983.6	11569.8	10886.6
MEN-PS	206-258	65.5	89.6	82.5	68.6	265-268	2309.4	1386.8	2150.6	2544.7
Grup-arası fark		23.02	6.26	14.89	23.87					
%95 GA	(16.3-30.1)	(2.6-10.8)		(10.5-20.1)	(18.1-30.0)					
11-17 Yaş Adolesanlarda (15)										
NIMENRIX	525-698	85.4	97.1	96.5	93.1	752-759	6106.8	12645.5	8390.1	13865.2
MEN-PS	171-229	79.5	96.6	88.0	78.0	252	3203.0	8271.6	2679.3	5245.3
Grup-arası fark		5.83	0.45	8.50	15.03					
%95 GA	(0.1-12.2)	(-1.8-3.7)		(4.6-13.3)	(9.9-20.8)					
18-55 Yaş Yetişkinlerde (13)										
NIMENRIX	743-862	80.1	91.5	90.2	87.0		3624.7	8865.9	5136.2	7710.7
MEN-PS	252-288	69.8	92.0	85.5	78.8		2127.2	7371.2	2461.3	4314.3
Grup-arası fark		10.24	-0.49	4.72	8.19					
%95 GA	(4.1-16.7)	(-3.8-3.5)		(0.49-9.6)	(3.2-13.6)					

a; aşı yanıtı aşılama sonrası antikor titresinin ≥1:32 olması (eğer aşı öncesi titre >1:8 ise) ve seropozitif bireylerde aşı öncesi ve sonrası antikor titrelerinde ≥4 kat artış olarak tanımlanır. GMT; geometrik ortalama titre, GA; güven aralığı

İmmün yanıtın devamlılığı

Nimenrix ile aşılama sonrası immün yanıtın devamlılığı 12 ay ile 55 yaş arası bireylerde aşılamadan 12-42 ay sonra değerlendirilmiştir. Çalışmalar Nimenrix ile aşılanan tüm yaş gruplarında aşı içeriğinde bulunan 4 meningokokal serogruba karşı elde edilen antikor geometrik ortalama titrelerinin (GMT) aşılama öncesi döneme ve karşılaştırma aşılarına göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. İmmün yanıtın devamlılığı daha önce 3-5 yaşlarında 23 veya 2-10 yaşlarında (8) Nimenrix ile primer aşılaması yapılmış çocuklarda aşılamadan 3 yıl sonrasında gösterilmiştir. (rSBA ile değerlendirilmiştir) Uygun doz saptamaya yönelik yapılan bir çalışmanın5 uzun dönem takip çalışmasında (23), primer aşılamadan sonraki 15. ayda Nimenrix ile aşılanan bireylerin tümünde ve Men-PS ile aşılananların %59,4-93,8'inde rSBA antikor titreleri meningokokal serogruplar A,C,W135 ve Y'ye karşı ≥1:8 olarak bulunmuştur (23). Derinlemesine analizlerde, rSBA antikor titreleri ≥1:8 saptanan bireylerin sayısının Nimenrix ile aşılanan grupta Men-PS ile aşılanan gruba göre anlamlı derecede daha çok olduğu ve Nimenrix ile aşılanan grupta saptanan antikor GMT'lerinin Men-PS'a göre aşı içeriğindeki serogruplara karşı belirgin olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (23).

Daha önceden bir polisakkarit aşı ile aşılanmış kişilerde yeniden aşılanma

Nimenrix ile aşılamadan önceki 30-42 ay içinde bir polisakkarid aşı ile aşılanan bireyler (4.5-34 yaş, n=169) ile on 10 yılda herhangi bir meningokokal aşı olmamış (n=75) yaşları uyumlu bireylerin Nimenrix ile aşılama sonrası immünojenisitenin değerlendirildiği bir faz II, açık etiketli çalışmada (17) aşılamadan 1 ay sonra, meningokokal aşı öyküsünden bağımsız olarak , tüm bireylerde rSBA antikor titresi dört aşı serogrubuna karşı ≥1:8 bulunmuştur (17). Fakat, derinlemesine analizler, daha önce hiç aşılanmamış bireylerde saptanan GMT değerlerinin ve aşı yanıt oranlarının, daha önce bir polisakkarit aşı ile aşılanmış bireylerdeki değerlere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (17) (5494.6-13895.5'e karşı 1945.8-7799.9) (%76,9-97,3'e karşı %41,1-83,0). Bu durumun klinik önemi henüz bilinmemektedir26 ancak bu veriler daha önced bir polisakkarid aşı ile aşılanmış bireylerde, invazif meningokokal hastalıklardan korunmada sürekli korunmaya ihtiyaç varsa tek doz Nimenrix kullanılabileceğini göstermektedir (17, 26).

İmmün hafıza

12-24 aylıkken Nimenrix ile aşılanan bebeklerde yapılan uzun dönemli bir takip çalışmasında Nimenrix'in meningokokal serogruplar A,C,W135 ve Y'ye karşı immün hafızayı oluşturduğu gösterilmiştir (23). Çalışmaya dahil edilen bebeklere aşı uygulamasından 15 ay sonra immün hafızayı değerlendirmek amacıyla bir polisakkarid uyaran verilmiştir. Polisakkarid uyaran verildikten 1 ay sonra, Nimenrix ile aşılanan tüm bebeklerde rSBA titreleri tüm meningokokal serpgruplar için ≥1:8 ve ≥1:128 olarak bulunmuştur (23).

Diğer aşılarla birlikte uygulama

Yapılan birçok randomize, açık etiketli (10-12, 16), veya kısmi çift kör 14 non inferiorite, faz III çalışmada Nimenrix'in immünojenisitesi diğer rutin çocukluk çağı aşıları ile beraber uygulamada değerlendirilmiştir. Nimenrix bebeklerde kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği kombine aşısı (10), Infanrix hexa (12) veya Synflorix (16) ile, çocuklar ve ergenlerde (11) Twinrix ile ve yetişkinlerde (14) Fluarix ile, birlikte uygulandığında uygulanan aşının immünojenitesi etkilenmemiştir.

Tolerabilite

Yapılan tüm faz III çalışmalar beklenen lokal advers olaylar açısından değerlendirildiğinde Nimenrix'in tüm yaş gruplarında iyi tolere edildiği görülmüştür (1, 10, 13, 15). Tüm yaş gruplarının ortak analizinde en sık rapor edilen lokal advers olaylar enjeksiyon yerinde ağrı (%24,1–39,9), kızarıklık (%14,3–33,0) ve şişlik % (11,2–17,9) olmuştur (26) (Tablo 3 ve 4).

Sistemik advers olaylar açısından da değerlendirildiğinde Nimenrix'in tüm yaş gruplarında iyi tolere edildiği görülmüştür (1,10,13,15). Tüm klinik çalışmaların ortak analizinde en sık rapor edilen sistemik advers olaylar 12-23 ay arası bebeklerde ve 2-5 yaş arası çocuklarda huzursuzluk (%36,2 ve %7,5, sırasıyla), uyuşukluk hali (%27,8 ve %8,8), iştah kaybı (%20,7 ve %6,3) ve ateş (%17,6 ve %6,5) olmuştur (26).

6-10 yaş arası çocuklar, 11-17 yaş arası adolesanlar ve 18 yaş üstü yetişkinlerde raporlanan en sık sistemik advers olaylar ise başağrısı (%13.3, %16.1 ve %17.6, sırasıyla), yorgunluk (%13,8, %16,3 ve %16,4), GI semptomlar (%7,5, % 6,4 ve %6,3) ve ateş (%7,5, %4,1 ve %4,0) olmuştur (26).

Tablo 3: Faz III çalışmalarda aşılama sonrası ilk 4 gün içinde raporlanan lokal advers olaylar

		Aders Olaylar (%)		
	n	Ağrı	Kızarıklık	Şişlik
12-23 ay arası bebekler (10)				
Nimenrix	354	29	37	19
MenC-CRM197	118	25	31	8
2-5 yaş arası çocuklar (1)				
Nimenrix	578	18	14	5
Men-PS	190	20	16	8
6-10 yaş arası çocuklar (1)				
Nimenrix	547	19	20	10
Men-PS	186	26*	19	8
11-17 yaş arası çocuklar ve adolesanlar (15)				
Nimenrix	768	26,2	12,3*	9,3
Men-PS	257	26,8	6,3	6,3
18-55 yaş arası yetişkinler (13)				
Nimenrix	927	19,4	8,8	7,9a
Men-PS	310	13,5	4,5	1,9
*p < 0.05 karşılaştırılan aşıya göre				
a %95 GA her iki grup içinde karşılanamamıştır Men –PS Polisakkarid meningokok aşısı				

Tablo 4: Faz III çalışmalarda aşılama sonrası ilk 4 gün içinde raporlanan sistemik advers olaylar

		Advers Olaylar (%)			
	n	**Uyuşukluk Hali**	**Ateş**	**Huzursuzluk**	**İştah Kaybı**
12-23 ay arası bebekler (10)					
Nimenrix	354	28	8a	41	23
MenC-CRM197	118	32	12a	43	27
2-5 yaş arası çocuklar (1)					
Nimenrix	578	6	8b	5	6
Men-PS	190	2	6b	3	3
	n	Yorgunluk	Ateş a	Başağrısı	GI semptomlar
6-10 yaş arası çocuklar (1)					
Nimenrix	547	6	9	9	4
Men-PS	186	10	10	10	8
11-17 yaş arası çocuklar ve adolesanlar (15)					
Nimenrix	768	14	6	13	4
Men-PS	257	14	5	10	3
18-55 yaş arası yetişkinler (13)					
Nimenrix	927	12,3	4	16,3	4,6
Men-PS	310	9,7	4,5	14,2	3,2
Men –PS Polisakkarid meningokok aşısı					
a Rektal ateş ≥38 °C					
b Aksiller ateş ≥37.5 °C					

Meningokok hastalığının tedavisinde Nimenrix'in yeri

Klinik olarak hastalıkla uyumlu olan bir bireyde, normalde steril olması gereken bir bölgede N.meningitidis izole edilerek invazif meningokok hastalığı tanısı konur (örn. Kan veya serebrospinal sıvı) (27). Hastalık menenjit ve/veya septisemi olarak görülür, beraberinde pnömoni, artrit, otit media, epiglottit ve perikardit gibi diğer klinikler olabilir (28, 29). En iyi sağlık koruma programlarına rağmen, meningokok hastalığı vakaların %9-12'sinde ölümcüldür ve sepsisli hastalarda ölüm oranı %40'a yaklaşmaktadır (28). Meningokok hastalığından kurtulanlarda kalıcı beyin hasarı, körlük, duyma kaybı, böbrek yetmezliği, amputasyon ve kronik nörolojik hastalık görülebilir28. Meningokok hastalığı için çocuklar daha çok risk altındadır, insidansı ergenlerde ve genç erişkinlerde tekrar tepe yapar ve ergenlerde ilgili ölüm oranları genellikle en yüksektir (29).

Birçok iyi dizayn edilmiş klinik araştırmada, tek doz Nimenrix'in meningokokal serogruplar A,C,W135 ve Y'ye karşı güçlü bir immün yanıt oluşturduğu ve genellikle bebeklerde, çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Çalışmalar Nimenrix'in diğer rutin aşılarla birlikte aşıların immün yanıtlarından ödün verilmeden güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. Nimenrix ülkemizde 12 aylıktan itibaren bireylerin, *Neisseria meningitidis* A, C, W-135 ve Y serogruplarının sebep olduğu invaziv meningokokal hastalıklara karşı aktif bağışıklanması için endikasyon almıştır. Tek doz olarak primer aşılamada uygulanır. Nimenrix, daha önce saf polisakkarit meningokokal aşı ile aşılanmış bireylere rapel doz olarak uygulanabilir (2).

KAYNAKLAR

1. Memish ZA, Dbaibo G, Montellano M, et al. Immunogenicity of a single dose of tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y conjugate vaccine administered to 2- to 10-year-olds is noninferior to a licensed-ACWY polysaccharide vaccine with an acceptable safety profile. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(4): e56-62
2. Nimenrix Kısa Ürün Bilgisi
3. Jamie D. Croxtall and Sohita Dhillon Meningococcal Quadrivalent (Serogroups A, C, W135 and Y) Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine (Nimenrix_) Drugs 2012; 72 (18): 2407-2430

4. GlaxoSmithKline. A phase II, open(partially double-blind), randomized, controlled dose-range study to evaluate the immunogenicity, reactogenicity and safety of four different formulations of GlaxoSmithKline(GSK) Biologicals' new generations meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate(MenACWY-TT) vaccine versus MENINGITEC_ or MEN-PS_ ACWY when given as one dose to children aged 12 to 14 months and 3 to 5 years old(study no. 104703 and 104704) [online]. Available from URL:

5. www.gsk-clinicalstudyregister.com [Accessed 2012 Jun 21]

6. Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, et al. A doserange 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(3): 744-53

7. Ostergaard L, Lebacq E, Poolman J, et al. Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate(MenACWY- TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years [published erratum appears in Vaccine 2009; 27(52): 7467]. Vaccine 2009; 27(1): 161-8

8. Baxter R, Baine Y, Ensor K, et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(3): e41-8

9. Vesikari T, Forsten A, Boutriau D, et al. A randomized study to assess the immunogenicity, antibody persistence and safety of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in children aged 2-10 y. Hum Vaccin Immunother. Epub 2012 Oct 2

10. Borja-Tabora C, Montalban C, Memish Z, et al. Immunogenicity of one dose of an investigational meningococcal tetravalent tetanus-toxoid conjugate(MENACWY-TT) vaccine in 11-17 year olds [abstract no. 568]. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases(WSPID); 2009 Nov 19-22; Buenos Aires

11. Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, et al. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: an open, randomized controlled trial. Vaccine 2011; 29(25): 4274-84

12. Ostergaard L, Silfverdal S-A, Berglund J, et al. A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and welltolerated when co-administered with Twinrix in individuals aged 11-17 years: an open, randomised, controlled trial. Vaccine 2012; 30(4): 774-83

13. Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U, et al. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. Vaccine 2011; 29(25): 4264-73

14. Dbaibo G, Macalalad N, Aplasca-De Los Reyes MR, et al. The immunogenicity and safety of an investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine(ACWY-TT) compared with a licensed meningococcal tetravalent polysaccharide vaccine: a randomized, controlled non-inferiority study. Hum Vaccin Immunother 2012 Jul 1; 8(7): 873-80

15. Reyes MR, Dimaano E, Macalalad N, et al. The investigational meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate vaccine(ACWY-TT) and the seasonal influenza virus vaccine are immunogenic and well-tolerated when co-administered in adults. Hum Vaccin Immunother 2012 Jul 1; 8(7): 881-7

16. Bermal N, Huang L-M, Dubey AP, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. Hum Vaccines 2011; 7(2): 239-47

17. Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine co-administered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. Pediatr Infect Dis J. Epub 2012 Oct 16

18. Dbaibo G, Van der Wielen M, Reda M, et al. The tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic with a clinically acceptable safety profile in individuals previously vaccinated with a tetravalent polysaccharide vaccine. Int J Infect Dis 2012 Aug; 16(8): e608-15

19. Vesikari T, Forsten A, Boutriau D, et al. Randomized trial to assess the immunogenicity, safety and antibody persistence up to three years after a single dose of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers. Human Vaccin Immunother. Epub 2012 Oct 2

20. Klein NP, Baine Y, Bianco V, et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy toddlers: 1-year persistence [abstract no. G1-753]. 51st International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2011 Sep 17-20; Chicago(IL)

21. Borja-Tabora C, Montalban C, Memish Z, et al. Persistence of immune response up to 3 years following vaccination with MenACWY-TT meningococcal vaccine in individuals aged 11-55 years [abstract]. 4th Northern European Conference on Travel Medicine; 2012 Jun 6-8; Dublin

22. Ostergaard L, Bianco V, Van Der Wielen M, et al. Persistence of immune response to candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid-conjugated vaccine(MenACWY-TT) up to 42 months following primary vaacination [abstract no. 530]. 3rd Congress of the European Academy of Paediatric Sciences; 2010 Oct 23-26; Copenhagen

23. Baxter R, Baine Y, Ensor K, et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults: 1-year persistence [abstract no. G1-754]. 51st International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2011 Sep 17-20; Chicago(IL)

24. Knuf M, Baine Y, Bianco V, et al. Antibody persistence and immune memory 15 months after priming with an investigational tetravalent meningococcal tetanus toxoid conjugate vaccine(MenACWY-TT) in toddlers and young children. Hum Vaccin Immunother 2012 Jul; 8(7):866-72

25. Vesikari T, Forsten A, Bianco V, et al. Persistence of immune response to a candidate meningococcal tetravalent tetanus toxoid-conjugate vaccine(MENACWY-TT) in toddlers, 2 years after vaccination [abstract]. 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2012 May 8-12; Thessaloniki

26. Quiambao BP, Jain H, Bavdekar A, et al. Persistence of immune response to a candidate meningococcal tetravalent tetanus toxoid-conjugate vaccine(MenACWY-TT) in healthy Asian adolescents, 2-years after vaccination [abstract]. 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2012 May 8-12; Thessaloniki

27. European Medicines Agency. Meningococcal group A, C,W-135 and Y conjugate vaccine Nimenrix: summary of product characteristics [online]. Available from URL: http://www.europa.eu [Accessed 2012 May 25]

28. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR Recomm Rep 2005 May 27; 54(RR07): 1-21

29. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. NEngl J Med 2001 May 3; 344(18): 1378-88

30. Reisinger K, Black S, Stoddard J. Optimizing protection against meningococcal disease. Clin Pediatr(Phila) 2010;49(6): 586-97

15

4CMenB MENİNGOKOKAL GRUP B AŞISI (rDNA, KOMPONENT, ADSORBE), NOVARTİS

Dr. Ernesto OVIEDO, Dr. Vega MASIGNANI, Dr. Philipe BOUCHER, Dr. Rino RAPPUOLI

Vaccine Research, Novartis Vaccines & Diagnostics, Siena, Italy

Neisseria meningitidis enfeksiyonuna bağlı vakaların % 10'nu ölümle sonuçlanmaktadır ve hastalığın ciddi tabloları dahil (örn. meningokoksemi) insidansının dünya çapında yılda yaklaşık yarım milyon olduğu tahmin edilmektedir (1). Vakaların büyük çoğunluğundan altı serogrup (A, B, C, W, X ve Y) sorumludur. Bu serogrupların dördünün (Men A, C, W ve Y) neden olduğu meningokok hastalığına karşı geliştirilen güvenli ve etkili bir tek değerlikli ve çok değerlikli polisakarit gliko-konjüge aşı vardır. Bu aşılar ile hastalık başarılı bir şekilde önlenebilmektedir. Serogrup X'e karşı da benzer bir yaklaşım sürdürülmektedir. Öte yandan, serogrup B kapsüler polisakkaritine karşı otoimmünite riski ile birlikte, bu yapının zayıf immünojenitesi, bugüne kadar evrensel bir B aşısı geliştirilemeyen, B tipi meningokokal menenjiti en ciddi halk sağlığı sorunlarından biri haline getirmiştir.

Men B Aşısı

MenB ile mücadelede karşılaşılan en büyük engel yeterince geniş suş korumasına sahip etkili aşıların geliştirilmemesidir. Ne yazık ki, insan nöral doku moleküllerine olan yapısal benzerliğinden etkilenen MenB polisakaridinin zayıf immünojeni-

sitesi ve buna bağlı potansiyel güvenlilik sorunları MenB'ye karşı konjüge aşıların geliştirilmesini güçleştirmiştir. Porin A (PorA) gibi immünodominant dış membran proteinlerini (DMP) içeren dış membran vezikülleri (DMV) kullanılarak alternatif bir yaklaşımda bulunuldu (2). DMV bazlı aşıların geliştirilmesi nispeten kolay ve homolog suşlara karşı iyi etkinlik sağlıyor olsa da heterolog suşlara karşı çapraz reaksiyon indükleyememekte ve dolayısıyla bu yaklaşım evrensel MenB aşısı üretiminde kullanılamamaktadır. Daha etkili ve örnek MenB aşı adayları araştırırken araştırmacılar, çoğunlukla bakteri yüzeyinde eksprese proteinlere bağlı subkapsüler antijenleri tanımlamaya karar verdiler.

DMV-bazlı aşılar

DMV büyüme sırasında meningokok membran yüzeyinden salınarak doğal olarak üretilen bleblerdir. DMV fosfolipidler, membran proteinleri ve lipopolisakaritler (LPS) dahil birkaç bileşenden oluşmaktadır (3,4). DMV üretimini artırmak ve yüzey lipopolisakaritlerin varlığına bağlı toksisiteyi azaltmak için DMV deterjanla ekstrakte edilir (5-8). DMV proteinleri yetmişten fazla protein içeriyor olsa da genellikle DMV aşılarının immünodominant antijeninin PorA olduğu kabul edilmektedir. PorA'nın DMV'de yüksek ekspresyonu ve immünodominansı yüksek aşı etkinliği sağlamak için temel unsurdur. Yine de, bu antijen farklı meningokok suşları arasında büyük ölçüde değişkendir ve dolayısıyla sadece özgün klonal salgın suşlarına karşı koruma sağlanabilmektedir. Tek bir klonun hakim olduğu salgınları kontrol altına almak için çeşitli "Ismarlama" MenB DMV aşıları geliştirilmiş ve ruhsatlandırılmıştır. Üç ruhsatlı DMV aşısında (VA-MENGOC -BC®, MenBVac® ve MeNZB®) deterjanla ekstrakte edilmiş DMV ya da kültür-salınımlı blebler kullanılmıştır. Bildirilmiş ilk DMV-bazlı MenB aşıları 1980'li yılların başında hastalığın neden olduğu ulusal salgınlara karşılık Finlay Enstitüsü tarafından Küba'da (VA-MENGOC-BC®) ve Ulusal Halk Sağlığı Kurumu tarafından Norveç'te (MenBVac®) üretilmiştir (5, 9, 10). VA-MENGOC-BC ve MenBVac aşıları Brezilya, Şili ve Fransa'da aşılara uyumlu PorA sero alt tiplerini taşıyan MenB klonlarının neden olduğu invazif meningokok hastalığı salgınının kontrolünde kullanılmıştır. Genel olarak bu aşıların etkinlik aralığı % 50-80 (11-14) arasında değişmektedir ve tüm yaş gruplarında homolog suşlara karşı koruyucu antikor indükleyebilmiştir.

Bir diğer DMV aşısı (MenZB) 90'lı yıllarda özellikle epidemik serogrup B:4:P1.7b,4 MenB suşuna bağlı MenB vakalarında görülen ani artışın ardından Yeni Zelanda Ulusal Halk Sağlığı Kurumu (NIPH) ile işbirliği halinde Chiron (şu an Novartis Aşı ve Tanı Ürünleri) tarafından geliştirildi. MeNZB™, 1,1 milyondan fazla genç Yeni Zelandalıya (5 haftalık – 20 yaş arasında) MeNZB™ aşısının uygulandığı toplu immünizasyon programında kullanıldı. Üç doz rejiminin kullanıldığı klinik çalışmalarda MeNZB™'nin iyi tolere edildiği ve yetişkinlerde (% 96 GA % 79-100), çocuklarda (% 76 GA % 72-80), küçük çocuklarda (% 75 GA % 69-80) ve bebeklerde (% 74 GA % 67-80) üçüncü aşılamadan 4-6 hafta sonra aşı suşuna karşı iyi serolojik yanıt indüklediği gösterilmiştir (15, 16). Aşı diğer MenB türlerine karşı koruma sağlamasa da çok etkili olmuş ve hastalığı tamamen kontrol altına almıştır (17, 18).

Özet olarak, DMV bazlı aşılarla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, daha büyük yaş gruplarında DMV aşısının heterolog PorA türü içeren suşlara karşı bir derece çapraz reaksiyon gösterirken, bebekler ve çocuklarda immün yanıtın büyük ölçüde suşa özgü olduğu gösterilmiştir; dolayısıyla DMV bazlı aşıların endemik suşlara karşı sınırlı ölçüde koruma sağladığı teyit edilmiştir.

DMV aşılarının sağladığı suş kapsamını artırmak üzere yakın zamanda, DMV aşılarında çoklu PorA değişken kombinasyonlarının kullanılması MenB aşıların gelişimini iyileştirmek için alternatif olarak önerilmiştir (4). İlk olarak Hollanda Aşı Enstitüsü (NVI, eskiden Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü, RVIM'nin parçası) tarafından geliştirilen bu strateji çoklu PorA sero alt tiplerini eksprese eden bivalan, hekzavalan ve nonavalan DMV bazlı aşıların geliştirilmesine dayanmaktadır. Hollanda'da küçük çocuklar (2-3 yaş) ve okul çocukları (7-8 yaş) üzerinde hekzavalan formülasyon (HexaMen®) ile gerçekleştirilen Faz II klinik çalışmada aşılama sonrası altı PorA arasında hSBA titrelerinin belirgin olarak ayrıldığı ve okul çocuklarına göre küçük çocuklarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Aşı iyi tolere edilmiştir (19-21). Çok yakın zamanda MenB'ye karşı koruma kapsamını daha da artırmak için yeni bir formülasyon geliştirildi. Aynı enstitüde genel olarak men B izolatlarının %75'ine kadarını kapsayan dokuz sero alt tipi içeren nonavalan DMV aşısı (NonaMen®) test edilmektedir. Bu aşı ek olarak üçüncü bir trivalan vezikül içermektedir ve her biri üç farklı PorA proteini içeren üç farklı trivalan *Neisseria* suşu kullanılarak üretildi. NonaMen® içinde bulunan suşların tümünde proB eksiktir ve kapsüllüdür. Söz konusu aşı ile ilgili klinik öncesi faz çalışması yapılmaktadır (22,23). Yakın zamanda aşırı-eksprese

fHbp ile ya da bu olmaksızın stabilize OpcA proteini içeren ek DMV aşıları da çalışılmıştır (24). Tüm bu çabalar yeni aşıların üretilmesi için alternatif yollara olanak sağlamaktadır ancak henüz klinik geliştirme fazının çok başındadır.

Ters Aşı bilimi (revers vaksinoloji) ve 4CMenB'nin geliştirilmesi

Ters Aşı bilimi (TA) yaklaşımı 90'lı yıllarda yaşayan bir organizmanın ilk tam genomik sekansının tamamlanmasının ardından doğdu (25). Bu sayede, enfeksiyona neden olan bir organizmanın bütün proteomik omurgasının belirlenmesini kolaylaştırmak için genomik teknolojilerin kullanımı ilk kez mümkün olmuş ve böylece aşı geliştirme veya üretimini artırmada kullanılabilecek protein antijenlerini belirleme şansı artmıştır. TA tarafından sağlanan metodolojik yapı sadece hastalık hedefi organizmaların kapsamını genişletmekle kalmamış, laboratuvarda yetiştirilmesi zor patojenlere karşı aşı geliştirilmesi için yardımcı bir araç da olmuştur (26).

TA ilk kez *Neisseria meningitidis*'e karşı evrensel bir aşı geliştirmek için yeni antijenler belirleme amacıyla bu invazif patojene karşı uygulandı. 15 yıldan fazla süren araştırmalar serogrup B'den kaynaklanan meningokok hastalığına karşı ilk evrensel çoklu bileşenli aşı olan 4CMenB aşısının geliştirilmesi ile sonuçlandı.

4CMenB geliştirilirken, ilk adımlar invazif MC58 suşunun genom sekansının belirlenmesi (27) ve öngörülen yüzeyde görünür ya da taşınmış proteinleri çözen açık okuma çerçevelerini (AOÇ) belirlemek için birleştirilmiş DNA parçacıklarının analizidir (28). Beşyüzyetmiş AOÇ tanımlandı ve karşılık gelen proteinleri eksprese etmek için genetik ürünler *E.*coli'de klonlandı (29). Rekombinant proteinler saflaştırıldı ve ELISA kullanılarak spesifisiteyi değerlendirmek üzere ard arda kullanılan fare ve serumları aşılamada kullanıldı (30). Seçilen proteinlerin invazif MenB suşlarına örnek bir numune yüzeyinde *in vivo* eksprese edildiğini doğrulamak için akış sitometri analizi yapıldı. Son olarak, serumlar serum bakterisidal analizi (SBA) ile test edilerek meningokokun *in vitro* yok edilmesini sağlayıp sağlayamadıkları kontrol edildi. Başarıyla eksprese edilmiş ve saflaştırılmış 350 proteinden 91'i akış sitometri ile yüzeyde görünmüş ve 29'u da SBA'da kompleman aracılı bakterisidal antikor yanıtı indükleyebilmiştir. Bunlardan bazılarında farklı suşlar arasında belirgin sekans koruması görüldü ve iyileşmekte olan hastaların serumlarında belirlenmesi bu proteinlerin enfeksiyon sırasında *in vivo* ekspres olduğunu gösterdi. SBA'da homolog ve heterolog suşların yok edilmesini sağlayan

antiseruma neden olma, ya da bebek fare ya da sıçan modellerinde pasif koruma sağlama özelliklerine dayanarak beş antijen ayrıca önceliklendirildi (31).

4CMenB kompozisyonu- başlıca antijenler ve önemleri

4CMenB Ocak 2013'te Avrupa Birliği'nde 2 aylık ve üzerinde MenB'den korunmak için kullanılmak üzere Avrupa İlaç Ajansı (EMEA) tarafından onaylandı. Bu belgenin hazırlanması sırasında diğer birçok ülkede ruhsatlandırma başvuruları planlanmıştır.

TA yaklaşımına göre seçilen en immünojenik üç antijen NHBA, fHbp ve NadA'dır. Diğer iki antijen de (GNA2091 ve GNA1030 adlı) immünojenik oldukları belirlendiğinden seçildi. GNA1030'un farede bakterisidal olduğu kanıtlandı (32). İmmünojenisiteyi daha da artırmak ve aşı adaylarının yüksek ölçekli üretimini kolaylaştırmak için seçilen antijenlerden dördü iki füzyon proteininde kombine edildi ve böylece elde edilen protein aşısı üç rekombinant protein içermiş oldu. NHBA antijeni GNA1030 ile birleştirilirken GNA2091 antijeni fHbp ile kombine edildi. NadA tek antijen olarak eklendi.

4CMenB enjeksiyona hazır şırınga içinde kas içi uygulama için süspansiyon halinde sunulmaktadır. Bir doz (0,5 mL) içeriğindekiler:

- Tamamı rekombinant DNA teknolojisi ile *E.coli* içinde üretilmiş 50 µg rekombinant *N. meningitidis* B grubu NHBA (Neisseria Heparin Bağlama Antijeni) füzyon proteini,
- 50 µg rekombinant *N. meningitidis* B grubu NadA (Neisserial Adhezin A) proteini,
- ve 50 µg rekombinant *N. meningitidis* B grubu fHbp (faktör H bağlayıcı protein) füzyon proteini,
- meningokok ST41/44 klonal kompleksine karşı koruyucu etkinliğini artırmak için aşı ayrıca Yeni Zelanda NZ98/254 suşundan elde edilmiş, ana koruyucu antijen olarak porA P1.4 eksprese 25 µg DMV bazlı aşı (MeNZB aşı) içermektedir.

Tüm antijenlere 0,5 mg Al^{3+} absorbe edildi. 4CMenB'nun aşı antijenleri NHBA, NadA, fHbp ve PorA P1.4 (DMV bileşeninde bulunan immünodominant antijen) tanıyan bakterisidal proteinlerin üretimini teşvik etmesi amaçlanmış ve tüm yaş gruplarında invazif meningokok hastalığına (IMD) karşı koruma sağlaması beklenmektedir. Böylece bu antijenleri yeterli seviyede

eksprese eden meningokok suşlarının aşı kaynaklı antikorlarla yok edilmesi mümkündür. Tablo 1'de bu aşının kullanımına ilişkin resmi öneriler özetlenmektedir.

NadA (Neisseria adhesin A)

NadA menB'nin solunum epiteline adezyonu sürecine dahil olan yüzeyde görünür trimerik bir proteindir (33). Yapısal olarak proteini dış membrana sabitlemek için gerekli C-terminal beta yaprak alanı ve muhtemelen oligomerizasyonuna dahil, çoğunlukla çift kıvrımlı yapı ile karakterize merkezi bir parçadan oluşmuş trimerik taşıyıcı adhesin (TAA) ailesinin bir üyesidir.

İnsan epitel hücrelerine adezyona aracılık etmenin yanında NadA ayrıca MenB'nin monositler ve makrofajlar gibi mononükleer hücrelere ve ayrıca dendritik hücrelere adezyonunu da kolaylaştırır. Mononükleer hücrelere adezyon kapasitesi, MenB aderansını takiben lenfositin anti-NadA immün yanıtını artırıyor gibi görünmektedir (34). *nadA* geni Neisseria suşunda yaygın değildir, aksine en aşırı öldürücü klonal komplekslerde bulunur. Sekans analizine göre en az beş NadA değişkeni bulunmaktadır. NadA1, NadA2 ve NadA3 immünolojik olarak son derece çapraz reaktiftir ancak diğer iki değişken, öncelikle taşıyıcı suşlarla ilişkili olan NadA4 ve öncelikli olarak tek klonal kompleksle ilişkili NadA5 ile çapraz reaksiyonu zayıftır (35). NadA3 değişkeni 4CMenB aşı formülasyonuna dahildir.

İnvazif meningokok hastalığından iyileşen çocuklarda güçlü anti-NadA immün yanıtı kanıtlandı ve böylece bu antijenin enfeksiyon sırasında *in vivo* eksprese olduğu gösterildi (36, 37). Daha da önemlisi, NadA-özgü antikorların bakterisidal aktivitesi 4CMenB ile aşılanmış kişilerin serumlarında kanıtlandı (38). NadA ekspresyon seviyesi izolatlar arasında belirgin olarak değişmektedir ve sıkı olarak NadR protein represörü tarafından düzenlenir (39). Normal *in vitro* büyüme koşullarında NadA ekspresyonu birçok suşta belirgin olarak bastırılmaktadır. Yine de bu represyon farelerde yapılan pasif immünizasyon deneylerinde gösterildiği gibi in vivo ve bakteri HPA türevleri gibi fizyolojik olarak ilgili sinyaller, insan tükürüğünde salgılanan ya da inflamasyon sırasında oluşan moleküllere maruz kaldığında in vitro olarak azalmaktadır. Bu çalışmalar insanlarda enfeksiyon sırasında NadA ekspresyonunun *in vitro* koşullarda ölçtüğümüzden muhtemelen daha fazla olduğunu ileri sürmektedir. Sonuç olarak, SBA verileri NadA'nın aşı kapsamına katkısını eksik değerlendirmiş olabilir (40).

fHbp (Faktör H Bağlayıcı Protein)

fHbp, aşı antijeni eskiden GNA 1870 olarak da bilinen MC58 MenB suş genomunun (41, 67) taraması sırasında tanımlanmıştır. Bu protein *in* vivo güçlü koruyucu antikor aracılı immün yanıt indükleyebilen oldukça immünojenik yüzeyde-görünür MenB lipoproteinidir (41-43). fHbp lipoproteini bakteriyel dış membrana lipidlenmiş N- terminus aracılığı ile bağlanır (44). FHbp sınırlı çapraz-koruma gösteren üç değişken grupta (1, 2 ve 3) sınıflandırılmıştır. Diğer araştırmacılar değişken 2 ve 3'ü tek altfamilya A içinde, değişken 1'i de altfamilya B'de grupladı. Klinik izolatlarda fHbp değişkenlerinin ekspresyonuna ilişkin önemli derecede coğrafik farklılıklar bildirilmiştir. Son raporlarda ABD, Avrupa, yeni Zelanda ve Güney Afrika'dan 1837 invazif MenB suşunda izole edilen 3 ana genetik değişkenin içinde değişken 1 ve 2'nin en yaygın olduğu görülmüştür (45). fHbp 1. değişkeni 4CMenB aşı formülasyonuna dahildir. fHbp bugüne kadar araştırılan *N. meningitidis* suşlarının neredeyse tamamında eksprese olsa da (46), ekspresyon derecesi izolatlar arasında önemli ölçüde değişmekte ve hSBA aktivitesi *N. meningitidis* ile fHbp ekspresyon derecesi ile ilişkilidir (47, 48). Dolayısıyla anti-fHbp antikor aracılı serum bakterisidal aktivitesi sadece antikorun genetik çeşitliliğinden değil, aynı zamanda protein ekspresyon derecelerindeki değişikliklerden de etkilenir. FHbp, alternatif kompleman yoldan temel koruyucu düzenleyici bir rol oynayan insan faktör H'ye bağlanır. Dolayısıyla bakteriyel immün evazyon mekanizmalarına katılır. FHbp *N. meningitidis*'in kompleman aracılı yok edilmeden kurtulmasını sağlar, dolayısıyla sağkalım ve infektivitesini artırır. fHbp içeren bir aşının bakteri yüzeyine fH bağını bloklayarak MenB'nin kompleman aracılı konak öldürmesini artırabileceği iddia edilmiştir (49).

FHbp aynı zamanda bir diğer MenB aşısının (rLP2086) da bileşenidir. İki altfamilyaya ait (A05 ve B01) iki belirgin fHbp proteini (LP2086) içeren bivalan bir aşıdır (50). fHbp lipoproteini bakteriyel dış membrana lipidlenmiş N- terminus aracılığı ile bağlanır (44). Aşıdaki iki LP2086 proteini *E. coli*'de doğal lipidlenmiş formları ile eksprese ve yüksek ölçüde saflaştırılmıştır. Aşı çoğunlukla hafif ile orta şiddette lokal reaksiyonlarla ergenlerde iyi tolere edilmektedir. Üçüncü doz sonrası B02 ve A05 değişkenlerini eksprese eden suşlara karşı serokonversiyon oranları rLP2086 resipiyanında % 68,8 - 95,3, Twinrix (kontrol) resipiyanından % 0'dır (51). Takip eden booster aşılama sonrası immünojenisite artar (52). Yine de aşı çocuklar ve bebekler üzerin-

de geniş bir deneyime sahip değildir. Ayrıca, sadece fHbp kullanılan bir aşı büyük miktarda çapraz reaktif antikor indükleyemez ve bu nedenle geniş çapraz koruyucu kapsam sağlayamaz. (53).

NHBA (Neisseria Heparin Bağlama Antijeni, GNA2132)

NHBA, MC58 genom taramasında belirlenen bir diğer yüzeyde-görünür lipoproteindir (28). NHBA Neisseria türlerine özgüdür ve heparine bağlandığı kanıtlanmıştır (54). NHBA'nın heparine bağlanması, kapsüllenmemiş *Neisseria meningitidis* üzerinde kompleman aktivasyona karşı koruma sağlayarak mikroorganizmanın insan serumunda sağ kalmasını sağlar (55). Ayrıca NHBA'nin heparin afinitesinin bu proteinin, NBHA bağlanma aktivitesi için olası reseptörleri temsil edebilen ve epitel hücreleri yüzeyinde eksprese olan heparin sülfat proteoglikanlar gibi heparin türevlerine bağlanma kapasitesini yansıttığı öne sürülmektedir (54). Serolojik analizlerde NHBA'nın peptid olarak adlandırılan, farklı değişkenler arasında yüksek derecede çapraz reaktiviteye sahip genetik olarak farklı suşlarla ekspresedir (54, 56). 4CMenB, GNA1030 ile birleştirilmiş NHBA peptid 2 içermektedir. Çocuklar ve yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar NHBA'ya karşı oluşan antikorların bakterisidal aktiviteyi artırdığı ve DMV varlığında daha geniş suş koruması sağladığını göstermiştir (34).

DMV (dış membran vezikülleri)

4CMenB PorA'ya karşı büyük ölçüde suşa özgü immünite sağlayan detoksifiye deoksikolat DMV içermektedir. İnsanlarda spesifik bir dış membran antijenine (OpcA) karşı bakterisidal aktivite indüklemek için genetik olarak detoksifiye (ΔlpxL2) dış membran vezikülleri (nDMV) üretmek için alternatif yaklaşımlar da kullanıldı (24). Bu yaklaşımda üçüncü dozdan sonra iki hafta içinde aşı suşunun doğal suş soyuna karşı bakterisidal aktivitede dört kat ya da daha yüksek artış indüklenirken, iyi bir çapraz reaktif antikor yanıtı gösteren diğer dört grup B suşuna karşı farklı yanıtlar (% 41'den % 82'ye) kaydedildi. Antikorların lipooligosakarit (LOS), fHbp v.1 ve OpcA'ya karşı bakterisidal aktivitesi bu yanıtın sorumlusu gibi görünmektedir. Genel olarak bu aşıların iyi güvenlilik ve tolere edilebilirlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (24). Yine de, bu yaklaşımın farklı antijenlerle sağlanan korumaya bireysel katkıları ve çapraz koruyucu yanıtlardaki rollerini belirlemek için daha fazla teyid edici araştırmaya ihtiyaç vardır.

4CMenB'nin faz III klinik çalışmalardaki etkinliği

Düşük MenB insidansı nedeniyle henüz bu aşı ile geleneksel faz III çalışmalarının gerçekleştirilmesi mümkün değildir. İnsan komplemanı kullanan antikorların bakterisidal aktivitesi yaygın olarak meningokok hastalığına karşı sağlanan korumanın yerini tutan gösterge olarak kabul edilmektedir (57). Yinede yüzlerce serumun hSBA'da çoklu meningokok suşlarına karşı test edilmesi de pratik değildir. Beher antijenin genel aşı etkinliğine katkısını belirlemek üzere aşı bileşenlerinin her biri için referans suşlar seçilmiştir.

Farklı yaş aralıklarında faz II/III ve faz III çalışmaları yürütüldü. Sonuçlar, aşının beher antijenik bileşene karşı koruyucu hSBA immün yanıt sağlayabildiğini göstermektedir. Tüm klinik çalışmaların sonuçlarına ait özel detaylar ve karşılaştırma başka bir yerde yayınlanmıştır (23, 34).

Rutin bebek aşıları ile birlikte ya da tek başına uygulanan 4CMenB ile elde edilen immün yanıtları karşılaştırmak için yakın zamanda bir Faz III klinik çalışması gerçekleştirildi (58). Katılımcılara 2, 4 ve 6. aylarda (rutin aşılarla birlikte ya da tek başına) ya da 2, 3, 4. aylarda (rutin aşılarla birlikte) 4CMenB uygulandı. 4CMenB ile birlikte uygulanan rutin aşılara yanıt veren kişilerin yüzdesi tek başına rutin aşılara verilen yanıt yüzdelerinden genel olarak düşük değildir. Ek olarak, MMRV ile birlikte 12 aylıkken uygulanan tek doz 4CMenB, ardından 14. ayda uygulanan ikinci doz 4CMenB ya da MMRV'den ayrı olarak 13. ve 15. aylarda uygulanan iki 4CMenB'yu karşılaştırmak için açık etiketli bir çalışma yürütüldü. İki doz 4CMenB'nun aşı içeriğindeki dört primer antijenin üçünü (suş H44/76, 5/99 ve NZ98/254) temsil eden üç patojenik referans suşuna karşı 1:5'e eşit ya da daha yüksek hSBA titresini ortaya çıkarmaya yeterli olduğu ve bu yanıtın birlikte uygulanan MMRV'den etkilenmediği gösterilmiştir.

Şili'de gerçekleştirilen bir Faz III klinik çalışmada (randomize, gözlemci-kör, 1631 ergen) 1–3 doz 4CMenB ya da plasebo uygulamasının etkisi araştırıldı (59). İki ya da üç doz (% 99-100 aşılanan) ardından bir doz (% 92–97 aşılanan) 4CMenB uygulaması sonrası aşı uyumlu üç test suşuna karşı 4 veya daha yüksek insan SBA titreleri kaydedildi ve plasebo resipiyanlarında (% 29–50) aşılananların çok büyük bir bölümünde ≥1:4 preimmünizasyon titresi görüldü. Ayrıca, iki dozla kıyaslandığında üç dozun immün yanıtta ilave bir etkisi görülmedi (59).

4CMenB'nin faz III klinik çalışmalardaki güvenliliği

4CMenB'nin güvenliliği en az bir doz 4CMenB uygulanan 6427 denek üzerinde (2 aylıktan itibaren) 7 randomize kontrollü klinik çalışma içeren 8 çalışmada araştırıldı. 4CMenB ile aşılananlar içinde 4843'ü bebek ve küçük çocuk, 1584'ü ergen ve yetişkindi. 4CMenB primer bebek serileri uygulanan deneklerden 1630'una 2 yaşında pekiştirme dozu uygulandı. Bebekler ve çocuklarda (2 yaşın altında) klinik çalışmalarda görülen en yaygın lokal ve sistemik advers etkiler aşı yerinde hassasiyet ve eritem, ateş ve duyarlılıktır (2, 58, 59).

Küçük çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda 4CMenB aşağıdaki antijenleri içeren rutin aşılarla birlikte uygulandığında, tek başına uygulanmasına kıyasla ateş daha sık görüldü: 7-valanlı konjüge pnömokok, difteri, tetanos, aselüler boğmaca, hepatit B, inaktive çocuk felci ve Hemofilus influenza tip b). 4CMenB ve rutin aşılarla aşılanan bebeklerde yüksek oranlarda antipiretik kullanımı da bildirildi. 4CMenB tek başına uygulandığında ateş sıklığı, klinik çalışmalarda bebeklere uygulanan rutin aşılardan kaynaklanan ateş sıklığına benzerdir. Ateş olduğunda genellikle çoğunluğu aşılamadan bir gün sonra kaybolan alışılmış bir seyir izledi (2, 58, 60, 61). Ergenler ve yetişkinlerde görülen en yaygın lokal ve sistemik advers etkiler aşı yerinde ağrı, halsizlik ve baş ağrısıdır. Aşılama serilerinin takip eden dozlarında advers etkilerin insidans ya da şiddetinde artış görülmedi.

Etkinlik, suş kapsamı ve MATS (Meningokok antijen tiplendirme sistemi) değerlendirmesi

Bir meningokok grup B aşısının etkinliğini tahmin etmede SBA'nın uygun ve sağlam bir yöntem kabul edildiği "*N. meningitidis* Grup B'nin Koruma ve Deney Standardizasyonu ile İlişkileri" konulu uluslararası toplantıda teyit edildiği üzere, 4CMenB'nun etkinlik değerlendirmesi, MenB aşıları için kabul edilmiş tek koruma kriteri olan insan komplemanı (hSBA) ile gerçekleştirilmiş serum bakterisidal analizinde öldürme kapasitesine sahip antikor yanıtının indüklenmesine dayanmaktadır (57). WHO-Kanada Sağlık ortak toplantısında yeni MenB aşılarının araştırılma ve ruhsatlandırılmasına onay veren katılımcılar SBA analizinde ölçülen fonksiyonel antikorların Men B aşı etkinliğini değerlendirmede de kullanılabileceğini kabul etti (62).

4CMenB'nun ruhsatlandırılması öncelikle aşının, her biri tek bir aşı antijenini temsil eden 4 suşa (referans suşlar) karşı ölçülen hSBA'ya neden olmada

ne kadar etkili olduğuna dayanmaktadır. ≥1:4 hSBA titresi tarihsel olarak meningokok hastalığına karşı klinik koruma sağlama eşiği olarak belirlendi. Birkaç raporda bakterisidal aktivitenin korumadaki önemi desteklenmektedir (63,64).

Dikkate alınması gereken ikinci unsur ise endemik MenB suşlarının hangilerinin aşı ile öldürüleceği ile ilgili olan suş kapsamıdır. Teknik olarak bu konu ruhsatlandırma kararının bir parçası değildir ancak aşının etkinliğini değerlendirilmesinde esas bir ek unsurdur ve Faz III çalışmalara izin verip vermeme kararında yetkililerin potansiyel avantajları tartması için de önemlidir. 4CMenB aşısı ile sağlanan suş kapsamının değerlendirilmesi, aşıda kullanılan yüzey proteinlerinin ekspresyon seviyesi ve sekans çeşitliliği açısından mevcut tipleme sistemlerinin yetersizliği nedeniyle güçtür. Dünyanın her bölgesinde büyük sayıda endemik suşlara doğrudan değer biçilmesi, toplanabilecek sınırlı sayıda serum nedeniyle aşırı derecede yoğun emeğe neden olacak, zaman alacak ve etik açıdan bebeklerde uygulanamayacaktır. Bu engelleri aşmak için Novartis, 4CMenB'nin indüklediği antikorlara bağlı antijenik değişkenlerin çapraz aktivitesi ve ekspresyonunu niceleyen özellikte enzime bağlı bağışıklık analizi (ELISA) ile konvansiyonel PorA genotiplemeyi kombine eden Meningokok Antijen Tipleme Sistemini (MATS) geliştirdi. MATS ELISA sonuçları münferit suşlarda fHbp, NadA ve NHBA'ya karşı olan bağıl potenstir (BP). MATS yönteminde fHbp, NadA ve NHBA için saptanan minimum seviyede BP (pozitif bakterisidal eşik ya da PBE) ile belirli bir MenB izolatının hSBA analizinde 4CMenB ile indüklenen antikorlarla öldürülmesinin mümkün olup olmadığı tahmin edilmektedir (65, 67). PBE değerleri, farklı coğrafi bölgelerden geniş bir multi-loküs sekans tipleme (MLST) ve antijen genotiplerini kapsayan fakat herhangi özel bir ülke ya da bölgede endemik menB'yi temsil etmeyen 57 MenB hastalık kaynağı izolattan oluşan panele karşı biriktirilmiş aşılama sonrası bebek serumlarının MATS BP değerleri ile hSBA titreleri karşılaştırılarak elde edildi. Farklı antijenler için BP değerlerinin tekrarlanabilirliğinin değerlendirildiği ve yeni laboratuvarlar için niteleme parametrelerinin oluşturulduğu bir çalışmada MATS standartlaştırıldı (67). 5 ülkede yaklaşık 1000 farklı invazif meningokok MenB izolatı ile yapılan değerlendirmede orijin ülkeye bağlı olarak MATS tarafından öngörülen suş kapsamı % 73 ile % 87 arasındadır. Toplamda, analize dahil edilen suşların % 78'i (% 95 GA % 63-90) aşı tarafından indüklenen antikorlarla öldürülebileceği öngörüldü (67). Güncel kullanımı dışında MATS aşının

başarısının değerlendirilmesinde ve fHbp, NadA ve NHBA genetik profillerine dayanarak izole suşların izlenmesinde de kullanılabilir (65, 66). Diğer patojenler için de MATS kullanılarak birçok bakteri hastalığında dolaşan veya salgına bağlı suşlar arasındaki genel korelasyonun öngörüldüğü bir platform oluşturulabilir.

Sonuçlar

Dünya çapında araştırmacıların MenB enfeksiyonu ve onun yıkıcı etkilerinin neden olduğu yükü, aşı ile çözmek için çalışmaya başlamasının üzerinden neredeyse yarım yüzyıl geçti. Bu uğraşlar başlangıçta sınırlı coğrafi hastalık salgınlarından kaynaklanmış olsa da sonrasında büyük ölçüde hastalığın dünyadan silinmesi ve önlenmesi ihtiyacından etkilendi. Patojenin moleküler ve patofizyolojik özellikleri hakkında artan bilgiler ile birlikte ters aşı bilimi gibi yeni teknolojilerin ortaya çıkması araştırmacılara, mevcut aşıların koruma kapsamını artırmada kullanılabilecek antijenleri tanımlamaları için daha iyi araçlar sağladı. 4CMenB bugüne kadar diğer benzer ilaçlarla etkili şekilde korunamayan en savunmasız popülasyon olan bebeklerde ilk kez hastalığın önlenmesinde kullanılabilecek en yeni ruhsatlandırılmış aşıya örnektir. Ulusal aşılama programlarına dahil edildiği andan itibaren 4CMenB, MenB'ye bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacaktır. Ruhsatlandırma sonrası yapılacak çalışmalar bu aşının güvenlilik ve etkinlik profilini, bağışıklık kapsamı, antikorların devamlılığı, suş kapsamı ve serogrup B dışı meningokok suşlarına karşı korumanın belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Bu bağlamda, antijen ekspresyonunu ve genetik çapraz reaktiviteyi ölçen yenilikçi MATS metodolojisinin, suş korumasının tahmin edilmesinde ve aşı kullanılmaya başlandıktan sonra gözetim desteğinde değerli bir araç olduğu kanıtlanacaktır.

4CMenB aşısının geliştirilmesine paralel olarak aşı formülasyonunda bulunan ana antijenlerin biyolojik ve immünolojik karakterizasyonu için de çaba gösterilmektedir. Bu bilimsel araştırmalar sayesinde bu proteinlerin meningokok enfeksiyonunun patofizyolojisinde oynadığı rol hakkında çok bilgi sahibi olundu.

Son olarak, meningokok hastalığına karşı potansiyel olarak evrensel bir aşı getirilmesi ile şimdi yeni tartışma konusu aşıların geliştirilmesini kolaylaştırırken, henüz salgına neden olan klonun hedeflenmesi için mali açıdan

avantajlı bir çözüm sunamayan özel MenB aşıların geliştirilmesi için desteği sürdürmenin geçerliliğidir. Bu durum esas olarak yerel sağlık otoritelerinin özellikle salgın anlarında hızlı ve etkili yanıt vermesini sağlayan, uygun üretim altyapılarına sahip gelişmekte olan ülkeler için geçerlidir.

Tablo 1: 4CMenB'nin kullanımına ilişkin öneriler

Yaş Grubu	Primer İmmünizasyon	Primer Dozlar Arasındaki Süre	Pekiştirme Dozu
Bebekler, 2 aylıktan 5 aylığa kadar	Her biri 0,5 ml'lik üç doz, ilk doz 2 aylıkken uygulanır[a]	En az 1 ay	Evet, 12 ile 23. Aylar arasında bir doz[b]
Aşılanmamış Bebekler, 6 aylıktan 11 aylığa kadar	Her biri 0,5 ml'lik iki doz	En az 2 ay	Evet, primer seriler ile booster dozu arasında en az 2 aylık aralıklarla 2. yaşında bir doz[b]
Aşılanmamış çocuklar, 12 aylıktan 23 aylığa kadar	Her biri 0,5 ml'lik iki doz	En az 2 ay	Evet, primer seriler ile booster dozu arasında 12. ay ile 23. ay arasında bir doz[b]
Çocuklar, 2 ile 10 yaş arasında	Her biri 0,5 ml'lik iki doz	En az 2 ay	İhtiyaç belirlenmedi[c]
Ergenlik çağı (11 yaşından itibaren) ve yetişkinler*	Her biri 0,5 ml'lik iki doz	En az 1 ay	İhtiyaç belirlenmedi[c]

a) İlk doz 2 aylıkken uygulanmalıdır. 4CMenB'nun 8 haftadan küçük bebeklerde güvenliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır

b) Booster doz ihtiyacı ve zamanlaması henüz belirlenmemiştir.

c) Henüz belirlenmemiştir.

* 50 yaşın üzerindeki yetişkinlere ilişkin veri bulunmamaktadır.

FERAGATNAME: E.O-O, V.M, P.B ve R.R. Novartis Aşı ve Tanı Ürünleri şirketinin çalışanlarıdır.

KAYNAKLAR

1. Anonychuk A, Woo G, Vyse A, Demarteau N, Tricco AC. The Cost and Public Health Burden of Invasive Meningococcal Disease Outbreaks: A Systematic Review. PharmacoEconomics, (2013).
2. Gorringe AR, Pajon R. 4CMenB: a multicomponent vaccine for prevention of meningococcal disease. Human vaccines & immunotherapeutics, 8(2), 174-183 (2012).
3. Devoe IW, Gilchrist JE. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of Neisseria meningitidis. The Journal of experimental medicine, 138(5), 1156-1167 (1973).
4. Sanders H, Feavers IM. Adjuvant properties of meningococcal outer membrane vesicles and the use of adjuvants in Neisseria meningitidis protein vaccines. Expert review of vaccines, 10(3), 323-334 (2011).
5. Fredriksen JH, Rosenqvist E, Wedege E et al. Production, characterization and control of MenB-vaccine "Folkehelsa": an outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease. NIPH annals, 14(2), 67-79; discussion 79-80 (1991).
6. Santos S, Arauz LJ, Baruque-Ramos J et al. Outer membrane vesicles (OMV) production of Neisseria meningitidis serogroup B in batch process. Vaccine, 30(42), 6064-6069 (2012).
7. Uli L, Castellanos-Serra L, Betancourt L et al. Outer membrane vesicles of the VA-MENGOC-BC vaccine against serogroup B of Neisseria meningitidis: Analysis of protein components by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. Proteomics, 6(11), 3389-3399 (2006).
8. Mirlashari MR, Hoiby EA, Holst J, Lyberg T. Outer membrane vesicles from Neisseria meningitidis. APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica, 110(3), 193-204 (2002).
9. Sotolongo F, Campa C, Casanueva V, Fajardo EM, Cuevas IE, Gonzalez N. Cuban Meningococcal BC Vaccine: Experiences & Contributions from 20 Years of Application. MEDICC review, 9(1), 16-22 (2008).
10. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet, 338(8775), 1093-1096 (1991).
11. Holst J, Feiring B, Naess LM et al. The concept of "tailor-made", protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. Vaccine, 23(17-18), 2202-2205 (2005).

12. Boslego J, Garcia J, Cruz C et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. Chilean National Committee for Meningococcal Disease. Vaccine, 13(9), 821-829 (1995).

13. de Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. Lancet, 340(8827), 1074-1078 (1992).

14. Milagres LG, Ramos SR, Sacchi CT et al. Immune response of Brazilian children to a Neisseria meningitidis serogroup B outer membrane protein vaccine: comparison with efficacy. Infection and immunity, 62(10), 4419-4424 (1994).

15. Thornton V, Lennon D, Rasanathan K et al. Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: beginning of epidemic control. Vaccine, 24(9), 1395-1400 (2006).

16. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand Neisseria meningitidis serogroup B disease epidemic strain. Vaccine, 23(17-18), 2191-2196 (2005).

17. Sexton K, Lennon D, Oster P et al. Proceedings of the Meningococcal Vaccine Strategy World Health Organization satellite meeting, 10 March 2004, Auckland, New Zealand. The New Zealand medical journal, 117(1200), 1 p preceding U1027 (2004).

18. Sexton K, Lennon D, Oster P et al. The New Zealand Meningococcal Vaccine Strategy: a tailor-made vaccine to combat a devastating epidemic. The New Zealand medical journal, 117(1200), U1015 (2004).

19. Luijkx T, van Dijken H, van Els C, van den Dobbelsteen G. Heterologous prime-boost strategy to overcome weak immunogenicity of two serosubtypes in hexavalent Neisseria meningitidis outer membrane vesicle vaccine. Vaccine, 24(10), 1569-1577 (2006).

20. Cartwright K, Morris R, Rumke H et al. Immunogenicity and reactogenicity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (PorA) outer membrane proteins. Vaccine, 17(20-21), 2612-2619 (1999).

21. de Kleijn ED, de Groot R, Labadie J et al. Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane-vesicle vaccine in children of 2-3 and 7-8 years of age. Vaccine, 18(15), 1456-1466 (2000).

22. van den Dobbelsteen GP, van Dijken HH, Pillai S, van Alphen L. Immunogenicity of a combination vaccine containing pneumococcal conjugates and meningococcal PorA OMVs. Vaccine, 25(13), 2491-2496 (2007).

23. Bai X, Findlow J, Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. Expert opinion on biological therapy, 11(7), 969-985 (2011).

24. Keiser PB, Biggs-Cicatelli S, Moran EE et al. A phase 1 study of a meningococcal native outer membrane vesicle vaccine made from a group B strain with deleted lpxL1 and synX, over-expressed factor H binding protein, two PorAs and stabilized OpcA expression. Vaccine, 29(7), 1413-1420 (2011).

25. Fleischmann RD, Adams MD, White O et al. Whole-genome random sequencing and assembly of Haemophilus influenzae Rd. Science, 269(5223), 496-512 (1995).

26. Donati C, Rappuoli R. Reverse vaccinology in the 21st century: improvements over the original design. Annals of the New York Academy of Sciences, (2013).

27. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J et al. Complete genome sequence of Neisseria meningitidis serogroup B strain MC58. Science, 287(5459), 1809-1815 (2000).

28. Pizza M, Scarlato V, Masignani V et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. Science, 287(5459), 1816-1820 (2000).

29. Van Der Ley P, Poolman JT. Construction of a multivalent meningococcal vaccine strain based on the class 1 outer membrane protein. Infection and immunity, 60(8), 3156-3161 (1992).

30. Stephens DS, Swartley JS, Kathariou S, Morse SA. Insertion of Tn916 in Neisseria meningitidis resulting in loss of group B capsular polysaccharide. Infection and immunity, 59(11), 4097-4102 (1991).

31. Peeters CC, Claassen IJ, Schuller M, Kersten GF, van der Voort EM, Poolman JT. Immunogenicity of various presentation forms of PorA outer membrane protein of Neisseria meningitidis in mice. Vaccine, 17(20-21), 2702-2712 (1999).

32. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103(29), 10834-10839 (2006).

33. Capecchi B, Adu-Bobie J, Di Marcello F et al. Neisseria meningitidis NadA is a new invasin which promotes bacterial adhesion to and penetration into human epithelial cells. Molecular microbiology, 55(3), 687-698 (2005).

34. Su EL, Snape MD. A combination recombinant protein and outer membrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. Expert review of vaccines, 10(5), 575-588 (2011).

35. Lucidarme J, Comanducci M, Findlow J et al. Characterisation of fHbp, nhba (gna2132), nadA, porA and Sequence Type in group B meningococcal case isolates collected in England and Wales during January 2008, and potential coverage of an investigational group B meningococcal vaccine. Clin Vaccine Immunol, 17(6), 919-929 (2010).

36. Jacobsson S, Molling P, Olcen P. Seroprevalence of antibodies against fHbp and NadA, two potential vaccine antigens for Neisseria meningitidis. Vaccine, 27(42), 5755-5759 (2009).

37. Litt DJ, Savino S, Beddek A et al. Putative vaccine antigens from Neisseria meningitidis recognized by serum antibodies of young children convalescing after meningococcal disease. The Journal of infectious diseases, 190(8), 1488-1497 (2004).

38. Snape MD, Dawson T, Oster P et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. The Pediatric infectious disease journal, 29(11), e71-79 (2010).

39. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107(45), 19490-19495 (2010).

40. Fagnocchi L, Biolchi A, Ferlicca F et al. Transcriptional Regulation of the nadA Gene in Neisseria meningitidis Impacts the Prediction of Coverage of a Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine. Infection and immunity, 81(2), 560-569 (2013).

41. Seib KL, Oriente F, Adu-Bobie J et al. Influence of serogroup B meningococcal vaccine antigens on growth and survival of the meningococcus in vitro and in ex vivo and in vivo models of infection. Vaccine, 28(12), 2416-2427 (2010).

42. Brunelli B, Del Tordello E, Palumbo E et al. Influence of sequence variability on bactericidal activity sera induced by Factor H binding protein variant 1.1. Vaccine, 29(5), 1072-1081 (2011).

43. Koeberling O, Delany I, Granoff DM. A critical threshold of meningococcal factor H binding protein expression is required for increased breadth of protective antibodies elicited by native outer membrane vesicle vaccines. Clinical and vaccine immunology : CVI, 18(5), 736-742 (2011).

44. Mascioni A, Bentley BE, Camarda R et al. Structural Basis for the Immunogenic Properties of the Meningococcal Vaccine Candidate LP2086. The Journal of biological chemistry, 284(13), 8738-8746 (2009).

45. Murphy E, Andrew L, Lee KL et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B Neisseria meningitidis. The Journal of infectious diseases, 200(3), 379-389 (2009).

46. Lucidarme J, Tan L, Exley RM, Findlow J, Borrow R, Tang CM. Characterization of Neisseria meningitidis isolates that do not express the virulence factor and vaccine antigen factor H binding protein. Clin Vaccine Immunol, 18(6), 1002-1014 (2011).

47. Pajon R, Beernink PT, Harrison LH, Granoff DM. Frequency of factor H-binding protein modular groups and susceptibility to cross-reactive bactericidal activity in invasive meningococcal isolates. Vaccine, 28(9), 2122-2129 (2010).

48. Jiang HQ, Hoiseth SK, Harris SL et al. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. Vaccine, 28(37), 6086-6093 (2010).

49. Welsch JA, Ram S. Factor H and neisserial pathogenesis. Vaccine, 26 Suppl 8, I40-45 (2008).

50. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V et al. Vaccine potential of the Neisseria meningitidis 2086 lipoprotein. Infection and immunity, 72(4), 2088-2100 (2004).

51. Nissen MD, Marshall HS, Richmond PC et al. A Randomized, Controlled, Phase 1/2 Trial of a Neisseria meningitidis Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine in Healthy Children and Adolescents. The Pediatric infectious disease journal, (2012).

52. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. Vaccine, 31(12), 1569-1575 (2013).

53. Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, Giuliani MM, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. Vaccine, 30 Suppl 2, B87-97 (2012).

54. Serruto D, Spadafina T, Ciucchi L et al. Neisseria meningitidis GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107(8), 3770-3775 (2010).

55. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Neisseria meningitidis, pathogenetic mechanisms to overcome the human immune defences. Journal of preventive medicine and hygiene, 53(2), 50-55 (2012).

56. Lucidarme J, Comanducci M, Findlow J et al. Characterization of fHbp, nhba (gna2132), nadA, porA, sequence type (ST), and genomic presence of IS1301 in group B meningococcal ST269 clonal complex isolates from England and Wales. Journal of clinical microbiology, 47(11), 3577-3585 (2009).

57. Borrow R, Carlone GM, Rosenstein N et al. Neisseria meningitidis group B correlates of protection and assay standardization--international meeting report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16-17 March 2005. Vaccine, 24(24), 5093-5107 (2006).

58. Gossger N, Snape MD, Yu LM et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomi-

zed controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association, 307(6), 573-582 (2012).

59. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. Lancet, 379(9816), 617-624 (2012).

60. Toneatto D, Ismaili S, Ypma E, Vienken K, Oster P, Dull P. The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans. Human vaccines, 7(6), 646-653 (2011).

61. Toneatto D, Oster P, deBoer AC et al. Early clinical experience with a candidate meningococcal B recombinant vaccine (rMenB) in healthy adults. Human vaccines, 7(7), 781-791 (2011).

62. Feavers I, Griffiths E, Baca-Estrada M, Knezevic I, Zhou T. WHO/Health Canada meeting on regulatory considerations for evaluation and licensing of new meningococcal Group B vaccines, Ottawa, Canada, 3-4 October 2011. Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization, 40(6), 507-516 (2012).

63. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. The Journal of experimental medicine, 129(6), 1327-1348 (1969).

64. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. The Journal of experimental medicine, 129(6), 1307-1326 (1969).

65. Plikaytis BD, Stella M, Boccadifuoco G et al. Interlaboratory standardization of the sandwich enzyme-linked immunosorbent assay designed for MATS, a rapid, reproducible method for estimating the strain coverage of investigational vaccines. Clinical and vaccine immunology: CVI, 19(10), 1609-1617 (2012).

66. Snape MD, Medini D, Halperin SA, DeTora L, Drori J, Moxon ER. The challenge of post-implementation surveillance for novel meningococcal vaccines. Vaccine, 30 Suppl 2, B67-72 (2012).

67. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. The Lancet infectious diseases, 13(5), 416-425 (2013).

MENİNGOKOKAL SEROGRUP BİVALAN REKOMBİNANT LİPOPROTEİN 2086 AŞISI

16

Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

İnvazif meningokokal hastalık (İMH), ciddi bir hastalık olup tedavi edilmezse hızlı bir şekilde fatal seyredebilmektedir (1-3). Yaşayanlarda ise % 20'ye varan oranlarda nörolojik bozukluklar, ekstremite kayıpları ve işitme bozuklukları gibi önemli sekeller meydana gelebilmektedir (4). *N.meningitidis*'in şu an için tanımlanmış 12 serogrubu olmakla beraber, İnvazif hastalıkların büyük çoğunluğu 6 meningokokal serogrup ile ilişkilidir ki bunlar: A, B, C, W-135, X ve Y'dir (1, 5, 6). Hastalığa neden olan serogruplar bölgeler arasında değişebilir. MenA Afrika'nın sahra altı menenjit kuşağındaki en baskın serogrup olup Hindistanın'da dahil olduğu Asya'da da önemli bir etken olmaya devam etmektedir. MenC ve MenB Kuzey Amerika, Avrupa ve Amerika ülkeleri gibi endüstrileşmiş ülkelerde önemli bir sorun iken W-135 ise Orta Doğu ve Afrika'da büyük epidemilere neden olmuştur (6, 7). Türkiye'de ise bu serogrupların dağılımı dönem dönem değişmektetir. Ceyhan ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada 2005 yılında Türkiye'de ki predominant serogrup W-135 olup bunu serogrup B izlemektedir (8). İMH'nın ölümle sonuçlanabilecek ciddi ve hızlı seyri ve uzun dönemli komorbiditelerle ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda meningokokal hastalık yükünü azaltmak için koruyucu aşılama önemli bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

Aşı

N.meningitidis'e karşı polisakkarit kapsül-bazlı meningokokal aşılar 1960'da geliştirilmiş, ilk modern polisakkarit aşı ise Amerikan ordusu içindeki bir epidemide kullanılmıştır (10, 11). MenACWY polisakkarit aşısı ile Amerikan ordusunun rutin aşılanması ise 1982 yıılında gerçekleşmiştir (10, 11). Bu gelişmeleri takiben aşının koruma süresini arttırmak ve küçük çocukları da korumak için polisakkarit konjüge aşılar gündeme geldi ve MenACWY polisakkarit-konjüge aşı Amerika'da 2005 yılında lisans aldı (4, 12). Bu aşının uygulamaya girmesinden sonra MenB birçok Avrupa ülkesi ve Avusturalya'da İMH'ların çoğunluğundan sorumlu ajan haline geldi (13, 14). Ancak MenB'ye karşı koruyuculuk sağlamak için aşı geliştirmek ise oldukça kompleks bir problem olup, bunun önündeki en büyük engel ise kapsüler olmayan elemanlar da içeren MenB kapsül yapısıydı (15). MenB kapsüler polisakkarit polisialik asit aynı zamanda insan nöronal dokusunda da bulunduğu için zayıf immünolojik cevaba neden olmaktadır. Alternatif bir yol olarak, MenB epidemileri ile savaşabilmek için dış membran vezikül bazlı geliştirilen aşılar kullanılmıştır (16, 17). Bu aşılar direkt olarak çoklu değişken yüzey-maruz protein por A'ya (PorA) karşı antikorları indüklemektedir (17, 18). Ancak bu dış membran vezikül bazlı aşılar genellikle aşı ile homoloji gösteren PorA yapılarını taşıyan MenB suşlarına karşı etkili koruma sağlamaktadır (18). Bu nedenle bu aşılar identik Por A'yı taşıyan MenB ile meydana gelen epidemilerde koruma sağlarken farklı PorA taşıyan suşların neden olduğu hastalıktan korumada daha az etkilidir (19). Bu nedenle ideal bir protein hedefi geniş bir grup MenB suşuna karşı bakterisidal antikorları indüklemeli ve kısıtlı genetik farklılığa sahip olmalıdır.

Meningokokal faktör H-bağlayıcı protein (fHBP, aynı zamanda lipoprotein 2086 veya LP2086 olarak da bilinir) bir yüzey lipoproteini olup insan faktör H'ına bağlanarak kompleman aracılı bakteriyel lizis ile baskılanmaktadır (20, 21). LP2086'yı kodlayan gen tüm MenB suşlarında tanımlanmış ve LP2086'nın geniş bir grup MenB suşuna karşı bakterisidal antikorları ortaya çıkardığı gösterilmiştir (22, 23). Epidemiyolojik çalışmalar bu antijenin 2 alt aileye (A ve B) ayrıldığını göstermektedir (22). LP2086 proteininin A ve B alt ailelerini içeren bir aşının MenB'nin neden olduğu hastalıklara karşı geniş bir koruma sağlayacağı öngörülebilir (23). Bivalan rekombinan LP2086 aşısının farklı dozlarıyla sağlıklı erişkinlerde yapılan randomize, aktif kont-

rollü faz 1 çalışmada bu aşının kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (19). Bivalan rekombinant lipoprotein 2086 aşısının final formülü ile sağlıklı adölesanlarda yapılan randomize, tek-kör, plasebo kontrollü faz 2 çalışmada ise aşının immünojenik ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir (24). Lipoprotein 2086'nın varlığı sadece serogrup B suşları ile kısıtlı değildir. Bu nedenle, bu aşı ifade ettikleri kapsüler antijenden bağımsız olarak diğer meningokoklara karşı bir miktar immünolojik korunma sağlayabilir. Bu çalışmalar bu aşının umut verici olduğunu desteklemektedir. Ayrıca Richmond ve ark. (24) yapılan çalışmada kullanılan farklı suşlar nedeniyle bu çalışmanın sonuçları, bivalan rekombinant lipoprotein 2086 aşısının farklı meningokok grup B suşlarına karşı koruyucu immün cevabı indüklemedeki potansiyel rolünü desteklemektedir.

Gelecek ve devam eden klinik çalışmalar aşının sağladığı reaktojeniteyi, kapsama genişliğini ve immünolojik korumanın gücünü daha iyi tanımlamamıza ve anlamamıza olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM: Meningococcal disease. *The New England journal of medicine* 2001, 344(18):1378-1388.
2. Pathan N, Faust SN, Levin M: Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Archives of disease in childhood* 2003, 88(7):601-607.
3. Virji M: Pathogenic neisseriae: surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nature reviews Microbiology* 2009, 7(4):274-286.
4. Bilukha OO, Rosenstein N, National Center for Infectious Diseases CfDC, Prevention: Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 2005, 54(RR-7):1-21.
5. Harrison LH: Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clinical microbiology reviews* 2006, 19(1):142-164.
6. Stephens DS: Conquering the meningococcus. *FEMS microbiology reviews* 2007, 31(1):3-14.
7. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME: Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009, 27 Suppl 2:B51-63.

8. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, Kurt N, Aydogan A, Ecevit C, Anlar Y *et al*: A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerging infectious diseases* 2008, 14(7):1089-1096.

9. Anderson AS, Jansen KU, Eiden J: New frontiers in meningococcal vaccines. *Expert review of vaccines* 2011, 10(5):617-634.

10. Grabenstein JD, Pittman PR, Greenwood JT, Engler RJ: Immunization to protect the US Armed Forces: heritage, current practice, and prospects. *Epidemiologic reviews* 2006, 28:3-26.

11. Brundage JF, Ryan MA, Feighner BH, Erdtmann FJ: Meningococcal disease among United States military service members in relation to routine uses of vaccines with different serogroup-specific components, 1964-1998. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002, 35(11):1376-1381.

12. Updated Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. *MMWR* 2009, 58:1042-1043.

13. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A: Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *The Pediatric infectious disease journal* 2006, 25(1):79-80.

14. Slinko VG, Sweeny A: Reduction in invasive meningococcal disease in Queensland: a success for immunisation. *Communicable diseases intelligence quarterly report* 2007, 31(2):227-232.

15. Tan LK, Carlone GM, Borrow R: Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis. *The New England journal of medicine* 2010, 362(16):1511-1520.

16. Girard MP, Preziosi MP, Aguado MT, Kieny MP: A review of vaccine research and development: meningococcal disease. *Vaccine* 2006, 24(22):4692-4700.

17. Jelfs J, Munro R, Wedege E, Caugant DA: Sequence variation in the porA gene of a clone of Neisseria meningitidis during epidemic spread. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2000, 7(3):390-395.

18. Martin DR, Ruijne N, McCallum L, O'Hallahan J, Oster P: The VR2 epitope on the PorA P1.7-2,4 protein is the major target for the immune response elicited by the strain-specific group B meningococcal vaccine MeNZB. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2006, 13(4):486-491.

19. Sheldon EA, Schwartz H, Jiang Q, Giardina PC, Perez JL: A phase 1, randomized, open-label, active-controlled trial to assess the safety of a meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2012, 8(7):888-895.

20. Madico G, Welsch JA, Lewis LA, McNaughton A, Perlman DH, Costello CE, Ngampasutadol J, Vogel U, Granoff DM, Ram S: The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance. *Journal of immunology* 2006, 177(1):501-510.

21. Schneider MC, Exley RM, Chan H, Feavers I, Kang YH, Sim RB, Tang CM: Functional significance of factor H binding to Neisseria meningitidis. *Journal of immunology* 2006, 176(12):7566-7575.

22. Murphy E, Andrew L, Lee KL, Dilts DA, Nunez L, Fink PS, Ambrose K, Borrow R, Findlow J, Taha MK *et al*: Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B Neisseria meningitidis. *The Journal of infectious diseases* 2009, 200(3):379-389.

23. Jiang HQ, Hoiseth SK, Harris SL, McNeil LK, Zhu D, Tan C, Scott AA, Alexander K, Mason K, Miller L *et al*: Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine* 2010, 28(37):6086-6093.

24. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garces-Sanchez M, Martinon-Torres F, Beeslaar J, Szenborn L, Wysocki J *et al*: Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet infectious diseases* 2012, 12(8):597-607.

Koşulsuz Eğitim Desteği ile Basılmıştır.

ISBN: 978-605-85737-0-3
9 786058 573703