

T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE VE TERM DOĞAN ÇOCUKLARDA MENİNGOKOK AŞILAMASI SONRASI ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Gözde TANIŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tuğba ERENER ERCAN

İSTANBUL

2022

T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE VE TERM DOĞAN ÇOCUKLARDA MENİNGOKOK AŞILAMASI SONRASI ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Güzde TANIŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tuğba ERENER ERCAN

Bu tez Maltepe Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından desteklenmiştir.

İSTANBUL

2022

ÖNSÖZ

Öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Tuğba Erener Ercan'a araştırmalarımın sürekli desteği, sabrı, motivasyonu ve rehberliği için teşekkür ederim. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesindeki Araştırma Görevliliğim süresi boyunca Ana bilim dalı başkanımız olan Prof. Dr. İsmail Göçmen'e, Çocuk göğüs hastalıkları hocamız Prof. Dr. Arif Kut'a, Çocuk cerrahimiz Doç. Dr. David Thomas'a, Asistan sorumlularımız Prof. Dr. İlhan Asya Tanju ve Öğr. Gör. Dr. Ayça Sözen'e asistanlık sürecimdeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Ayrıca birlikte çalışma imkanı bulduğum hocalarım Dr. Bahar Avgen ve Dr. Engin Deniz'e de şükranlarımı sunmak isterim.

Tez sürecimde tüm laboratuvar çalışmalarımın desteğini esirgemeyen Dr. Erinç Sitar'a, Dr. Zeynep Akbulut ve tüm laboratuvar ekibimize yardımları için teşekkür ederim.

Sonsuz enerjileri, dostlukları ve destekleriyle asistanlık sürecine uyum sağlamamda yardımcı olan arkadaşlarım Dr. Hümeysra Balçıçek, Dr. Banu Arslan Çelik ve Dr. Elif Öztürk'e iyi kötü tüm zamanlarda yanımda oldukları için çok teşekkür ederim. Keşke daha uzun süre birlikte çalışabilseydik.

Kadim dostum Sema Çömez'e istatistiki konulardaki yardımı için çok teşekkür ederim.

Ve son olarak eğitimin temelini atıldığı canım ailem. Bugün buraya gelebilmemdeki en büyük destekçilerim. İlk öğretmenim annem Reyhan Taniş'e, her zaman doğru fikirleri ile yol göstericim babam Mustafa Taniş'e, ilk arkadaşım, canım ablam Gizem Taniş'e her şey için sonsuz teşekkürler.

Dr. Güzde Taniş

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. NEİSSERIA MENİNGİTİDİS'İN MİKROBİYOLOJİSİ	3
2.1.1. <i>Menenjit hastalığının tarihi</i>	3
2.1.2. <i>Neisseria Meningitidis isminin konulması</i>	4
2.1.3. <i>N. Meningitidis'in sınıflandırılması</i>	5
2.2.MENİNGOKOK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	6
2.2.1. <i>Menenjit epidemileri ve etkenleri</i>	7
2.2.2. <i>Türkiye'de menenjit</i>	8
2.3 MENİNGOKOKSİK MENENJİT ENFEKSİYONU	10
2.3.1 <i>Klinik prezentasyon</i>	10
2.3.2 <i>Tanı</i>	12
2.3.3 <i>Tedavi ve Prognoz</i>	13
2.4. MENİNGOKOKLARA KARŞI DOĞAL BAĞIŞIKLIK.....	14
2.5. MENİNGOKOKLARA KARŞI SONRADAN KAZANILMIŞ(ADAPTİF) BAĞIŞIKLIK.....	14
2.5.1. <i>Serum antikorlarının meningokok hastalığından korunmadaki rolü</i>	14
2.5.2. <i>Anti meningokokal antikorların üretimi</i>	15
2.5.3. <i>Anti meningokokal antikor sınıfları ve işlevleri</i>	16
2.6 MENİNGOKOK AŞILARI	16
2.6.1 <i>Meningokok Aşı Endikasyonları</i>	22
2.7 PREMATÜRELERDE BAĞIŞIKLAMA.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. GEREÇ.....	28
3.1.1. <i>Katılımcı Bilgilerinin Toplanması</i>	28
3.1.2. <i>Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması</i>	29

3.2. YÖNTEM.....	29
3.2.1. Sonuçların Değerlendirilmesi	30
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER	61
8.1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	61
8.2 ÇOCUK RIZA FORMU	66
8.3. TEZ ANKETİ	68
8.4 TABLOLAR	69
8.4.1 Çalışmaya katılan çocukların demografik özellikleri.....	69
8.4.2 Katılımcıların aşılama durumları.....	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1 N. MENİNGİTİDİSİN YÜZEY YAPILARI	4
ŞEKİL 2 FARKLI YAŞ GRUPLARINDA BASKIN NEISSERIA MENİNGİTİDİS SEROGRUPLARININ DAĞILIMI	9
ŞEKİL 3 COĞRAFİ BÖLGELERDE DOĞRULANMIŞ BAKTERİYEL MENENJİT VAKALARININ ETİYOLOJİSİ	10
ŞEKİL 4 TC. SAĞLIK BAKANLIĞI ULUSAL ÇOCUKLUK DÖNEMİ AŞILAMA TAKVİMİ (2020)...	22
ŞEKİL 5 OLGULARIN DOĞUM HAFTALARINA GÖRE ANTİKOR TİTRELERİ GRAFİĞİ	35
ŞEKİL 6 PRETERM DOĞUMUŞ OLGULARIN ANTİKOR DÜZEYLERİ GRAFİĞİ.....	36
ŞEKİL 7 TERM DOĞMUŞ OLGULARIN ANTİKOR DÜZEYLERİ GRAFİĞİ	37
ŞEKİL 8 SON DOZ ÜZERİNDEN GEÇEN ZAMAN -ANTİKOR DÜZEYİ GRAFİĞİ	39

TABLolar LİSTESİ

TABLO 1 HİPERVİRÜLENT N. MENİNGİTİDİS SUŞLARININ KLONAL KOMPLEKSLERİ	5
TABLO 2 ACIP MENİNGOKOK AŞILAMA ÖNERİLERİ	23
TABLO 3 ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK DAĞILIM ÖZELLİKLERİ.....	32
TABLO 4 PRETERM VE TERM KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	33
TABLO 5 PRETERM VE TERM KATILIMCILARIN AŞILANMA ÖZELLİKLERİ	34
TABLO 6 PRETERM VE TERM BEBEKLERDE ANTİ-MENİNGOKOK ANTİKORLARIN GEOMETRİK ORTALAMA KONSANTRASYONLARI(GMC,IU/ML) VE %95 GÜVEN ARALIKLARI(Cİ). 35	
TABLO 7 CİNSİYETE GÖRE ANTİ-MENİNGOKOK ANTİKORLARIN GEOMETRİK ORTALAMA KONSANTRASYONLARI (GMC, IU/ML) VE %95 GÜVEN ARALIKLARI(Cİ).....	37
TABLO 8 DOĞUM ŞEKLİNE GÖRE ANTİ-MENİNGOKOK ANTİKORLARIN GEOMETRİK ORTALAMA KONSANTRASYONLARI (GMC, IU/ML) VE %95 GÜVEN ARALIKLARI(Cİ)38	

KISALTMALAR LİSTESİ

LPS:	Lipopolisakkarit
LOS:	Lipooligosakkarit
OMP:	Dış zar proteinleri
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
TNF- α :	Tümör nekroz faktörü α
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PorA:	Porin A
PorB:	Porin B
Mab:	Monoklonal antikor
Nsvd:	Normal spontan vajinal doğum
Cs:	Sezaryen
MLST:	Multilokus dizi tipleme
MLEE:	Multilokus enzim elektroforezi
CPS:	Kromozomal lokus
MPSV 4:	Dört bileşenli polisakkarid meningokok aşıları
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
EMA:	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
ACIP:	Amerikan Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi
AAP:	Amerikan Pediatri Akademisi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Meningokok enfeksiyonları klinik olarak asemptomatik taşıyıcılıktan, gizli bakteremiye sepsisten meningokoksemiye kadar giden geniş bir spektruma sahiptir. Aşılama, çocukları bu agresif hastalığa karşı korumanın en iyi yoludur. Prematür bebekler aşı ile önlenabilir enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır, ancak yapılan araştırmalar prematür bebeklerde aşılamının genellikle ertelendiğini göstermiştir. Prematür bebeklerde en uygun aşılanma zamanı ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte, mevcut veriler, term bebeklerdekinden farklı olmaksızın 2. aydan (takvim yaşı) itibaren aşılamaya başlanılmasını desteklemektedir.

Bu çalışma ile prematüre doğmuş olan çocukların, primer menenjit aşılması sonucu gelişmiş antikor düzeylerinin belirlenmesi ve bu düzeylerin term doğmuş ve primer menenjit aşılması tamamlanmış çocukların antikor düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları polikliniğine başvuran çocuklarda prospektif klinik çalışma şeklinde yürütülmüştür. Çalışmaya katılan 80 çocuğun meningokok aşısı ile aşılanma yaşları, doğum bilgileri, ek hastalıkları, maternal yaşları sorgulanmıştır ve alınan serum örneklerinden 79 olguda Anti-Men A,C,Y,W135 Ig G antikorları ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular: Anti-Men A,C,Y,W135 IgG antikorlu olguların tamamında pozitif (>10 IU/ml) olarak saptanmıştır. Anti meningokok antikorların geometrik ortalama konsantrasyonları preterm ve term hastalar için sırası ile 111.06 IU/ml ve 128.64 IU/ml bulunmuştur ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.07$).

Term olguların antikor düzeyleri arasında 100 İU/ml nin altında değer bulunmamaktaydı. Ancak preterm olgular arasında 100 IU/ml nin altında ölçülen 4 değer bulunmaktaydı. Bu preterm olgulardan iki tanesini 33. haftada ikiz olarak doğmuş bebekler ve diğer ikisini 35 ve 34 haftada doğmuş olgular oluşturmaktaydı. Bu bebekler sezaryen ile doğmuş olup ek hastalıkları bulunmamaktaydı.

Anti-meningokok antikor düzeylerinin cinsiyete ($p=0.7$) ve doğum şekline ($p=0.6$) göre farklılık göstermediği görülmüştür. Anne yaşının aşılama sonrası gelişen antikor yanıtlarını etkilemediği görülmüştür ($p=0.68$). Sadece meningokok ACYW135 aşısı ile aşılananlar ile eş zamanlı olarak diğer aşılarda (Meningokok B ve Rotavirus) uygulandığı olgular arasında antikor düzeyleri açısından bir fark saptanmamıştır ($p=0.51$).

Sonuç: Term doğmuş olan olgular ile preterm doğmuş olan olguların primer menenjit aşılması sonrası antikor yanıtları arasında fark olmadığı görülmüştür. Tekil-çoğul gebelik, sezaryen-normal doğum, anne yaşı gibi doğum özelliklerinin aşılama ile sağlanacak antikor yanıtlarına etkisi olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Neisseria meningitidis; prematürite; aşılama; meningokok enfeksiyonları

ABSTRACT

Introduction and Aim: Meningococcal infections can range from clinically asymptomatic carriage to occult bacteremia; it has a wide spectrum ranging from sepsis to meningococemia. Vaccination is the best way to protect children against this aggressive disease. Premature infants are at high risk for vaccine-preventable infections, but studies have shown that vaccination in premature infants is often delayed. Although there is insufficient evidence regarding the optimal timing of vaccination in premature infants, current data support initiation of vaccination from the 2nd month (calendar age), not different from that in term infants.

In this study, our aim was to determine the antibody levels developed as a result of primary meningitis vaccination series of children born prematurely and to compare these levels with the antibody levels of term born children who completed their primary meningitis vaccination series.

Materials and Methods: The study was conducted as a prospective clinical study in children who admitted to Maltepe University Faculty of Medicine Pediatrics outpatient clinics. The ages of children at the time of meningococcal vaccine, birth information, additional diseases, and maternal ages of 80 children participating in the study were questioned and Anti-Men A, C,Y, W135 Ig G antibodies were studied in serum samples of 79 children.

Results: Anti-Men A,C,Y,W135 IgG antibody was found to be positive (>10 IU/ml) in all participants. The geometric mean concentrations of anti-meningococcal antibodies were 111.06 IU/ml and 128.64 IU/ml for preterm and term patients. No statistically significant difference was found between groups ($p=0.07$).

The antibody levels of all term born children were above 100 IU/ml. However, there were 4 children with antibody levels below 100 IU/ml in the preterm group. Two of these preterm subjects were born as twins at 33 weeks and the other two were born at 35 and 34 weeks. These babies were born by cesarean section and had no additional diseases.

It was observed that anti-meningococcal antibody levels did not differ according to gender ($p=0.7$) and delivery type ($p=0.6$). It was observed that maternal age did not affect the antibody responses developed after vaccination ($p=0.68$). There was no difference in antibody levels between those who were vaccinated with only meningococcal ACYW135 vaccine ($n=13$) and those who were administered other vaccines (Meningococcal B and Rotavirus) concurrently with meningococcal ACYW135 vaccine ($p=0.51$).

Conclusion: It was observed that there was no difference between the antibody responses of the subjects born at term and those born preterm after primary meningitis vaccination series. It has been determined that birth characteristics such as single-multiple pregnancy, cesarean-normal birth, maternal age have no effect on antibody responses provided by vaccination.

Keywords: Neisseria meningitidis; prematurity; vaccination; meningococcal infections

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, merkezi sinir sistemini çevreleyen koruyucu zarların iltihaplanmasıdır. Bu zarlar dıştan içe dura mater, araknoid mater ve pia mater olarak sıralanır ve genel olarak meninksler olarak adlandırılır. Klinik olarak hastalık ateş, purpura, baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç değişikliği ile kendini gösterir. Enfeksiyöz menenjitlere büyük ölçüde bakteri, virüs veya mantarlar neden olur.

Dünya genelinde tahmini olarak yılda 1.2 milyon meningokok enfeksiyonu gözlenmekte ve bu vakaların 135.000 kadarı yaşamını kaybetmektedir [1]. Ülkemizde 2009 sonrası Türkiye İstatistik Kurumu ölüm istatistiklerine bakıldığında, meningokok hastalığı ilişkili ölüm sayısı 154 olarak bildirilmiştir [2]. Yaşayan kişilerde %5-30 oranında sağırılık, konvülsiyon, ekstremitte amputasyonu ve mental retardasyon gibi ciddi sekeller gözlenmektedir. Meningokok hastalığının en sık görüldüğü yaş aralığı 6 ay ile 2 yaş arasındadır. İlk 6 ayda maternal antikorların koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir [3].

Aşılama, bir üst solunum yolu enfeksiyonu gibi başlayan ve semptomların başlangıcından sonra hızla ilerleyen bu agresif hastalığa karşı korunmanın en iyi yoludur. Prematüre bebekler aşı ile önlenabilir enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır, ancak yapılan araştırmalar prematüre bebeklerde aşılarının genellikle ertelendiğini göstermiştir. Erken doğmuş bebeklerin en ideal aşılanma zamanı ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte mevcut veriler, takvim yaşı ile ve mümkün olan en erken zamanda aşılamayı desteklemektedir. Erken doğmuş bebeklerin aşılanması için kanıta dayalı veriler sınırlıdır. Çoğu çalışma küçüktür ve demografik özellikleri, dahil etme ve hariç tutma kriterleri ve kullanılan aşı kombinasyonları farklılıklar göstermektedir. Aşının uzun vadeli etkinliğine ilişkin veriler yetersizdir [4].

Çalışmamızın amacı preterm doğum öyküsü olan çocuklarda meningokok aşısının primer dozlarına karşı gelişen antikor yanıtını incelemek ve antikor düzeylerini, term doğum öyküsü olan ve meningokok primer aşı dozları tamamlanmış çocuklar ile karşılaştırmak idi.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Neisseria meningitidis'in Mikrobiyolojisi

2.1. Menenjit hastalığının tarihi

"Menenjit" kelimesi ilk olarak 1803'te ordu cerrahı Herpin tarafından, açık kafatası kırığı olan bir hastada meydana geldiğini gözlemlediği meninks iltihabını tanımlamak için kullanıldı. 1806'da İsviçreli Doktor Vieusseux, Cenevre'deki menenjit salgını hakkında ilk net açıklamayı yaptı. Hastalık ani başlangıçlı kusma, baş ağrısı ve deliryum ile kendini göstermekte ve 24 saat içinde hastalar ölmekteydi. Vakaların çoğu aynı ev içinde yaşayan çocuklar ve ergenlerdi. Aynı yıl, Danielson ve Mann Medfield de Massachusetts'te "benekli ateş" olarak adlandırılan benzer bir hastalık salgını tanımlamışlardır [5].

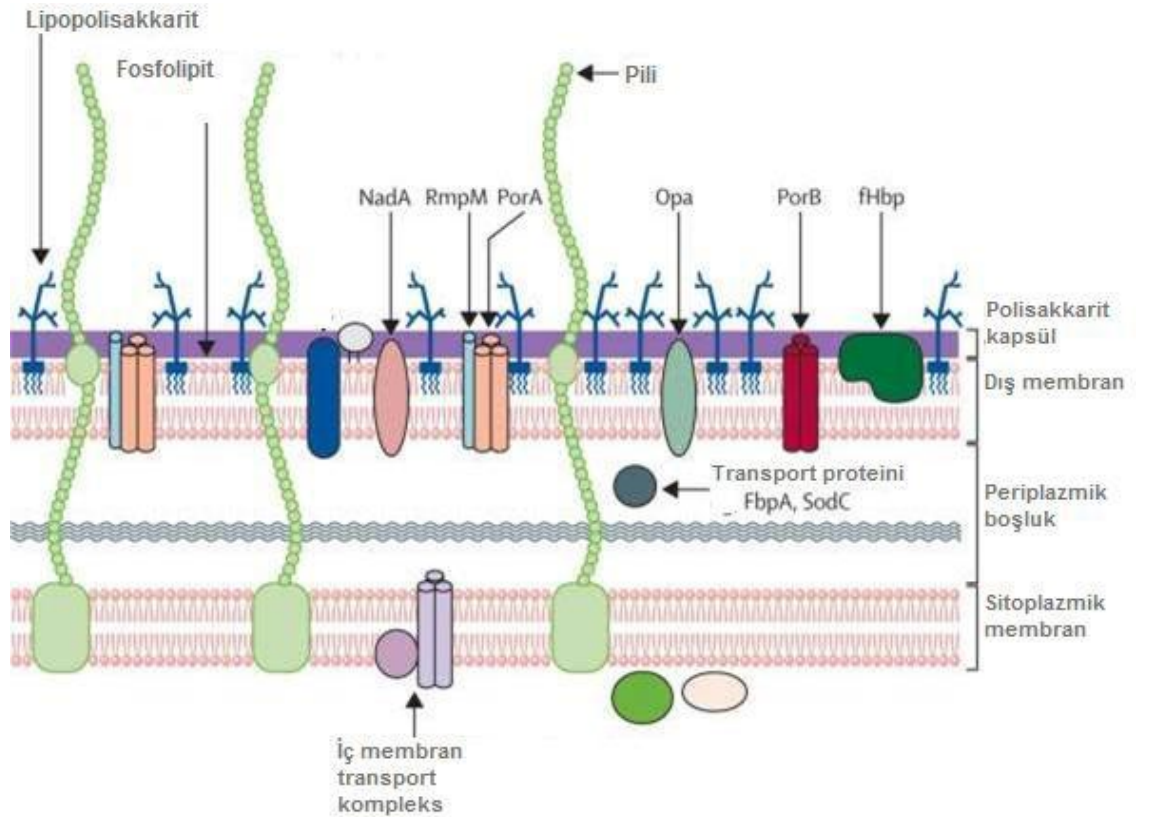
1884'te Koch'un menenjitin mikrobik bir hastalık olduğu varsayımlarının yaygın olarak kabul edilmesinin ardından, birkaç doktor menenjit salgınlarının nedeni olan ajanı tanımlamaya çalıştı. Ancak, 1887 yılına kadar Weichselbaum, menenjitten ölen 8 hastanın 6'sının beyin omurilik sıvısından daha sonra Diplococcus intrasellularis olarak adlandırılacak olan bir mikrop tanımladı. 1906'da, New York'ta bir menenjit salgını sırasında, Amerikalı Doktor Flexner, meningokokal antikorların koruyucu etkisini maymunlar üzerinde yapılan bir deney ile gösterdi ve bu etkinin bakterilerin nötrofiller tarafından fagositozu ile ilişkili olduğunu fark etti. İlerleyen çalışmalarında intratekal antikor verilmesinin insanlarda koruyucu etkiye sahip olduğunu ve menenjitten ölüm oranını %80'den %20'ye düşürdüğünü gösterdi [6].

2.1.2. *Neisseria Meningitidis* isminin konulması

Diplococcus intracellularis *Neisseria*'nın bir üyesi olarak sınıflandırıldı. Ve daha sonra *Neisseria meningitidis* olarak yeniden adlandırıldı. *N. meningitidis*, yalnızca insanların nazofaringeal bileşkelerinde kolonize olan ve damlacık yolu ile yayılan bir Gram negatif, oksidaz pozitif, kapsüllü, aerobik diplokoktur [7].

Diğer gram negatif organizmalarda olduğu gibi, meningokok iç ve dış hücre zarları arasında ince bir peptidoglikan hücre duvarına sahiptir. Dış zar proteinleri (OMP'ler) bağışıklıktan kaçınmada (faktör H bağlayıcı protein), konakçı hücrelere yapışmada (pili) ve küçük moleküllerin sitoplazmaya taşınmasında (PorA ve PorB gibi porinler) önemli roller oynarlar. Polisakkarit kapsül, Şekil 1'de gösterildiği gibi dış zarı çevreler [8].

Şekil 1 *N. Meningitidis*in yüzey yapıları. (Sadarangani ve Pollard [8])



2.1.3. N. Meningitidis'in sınıflandırılması

Meningokok serogrupları, polisakarit kapsülünün biyokimyasal birleşimi ile belirlenir. 13 farklı polisakkarit kapsül vardır, ancak A, B, C, W135 ve Y, hastalıkların çoğuna neden olur. Polisakkarit kapsül, meningokokları fagositozdan koruyan önemli bir virulans belirleyicidir ve alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna neden olur [9].

İnvaziv meningokokseminin, birkaç nadir istisna dışında, neredeyse tamamına kapsüllü suşlar neden olur ve kapsülsüz suşların çoğu zararsız bir şekilde nazofarenkste taşınır. Antikapsüler antikorlar, invaziv hastalıktan korunmayı sağlar [10].

Meningokoklar PorB molekülüne göre serotipler ve PorA molekülüne göre alt serotipler olarak sınıflandırılır. Dış zar lipooligosakkarit (LOS) yapısı, immünotiplere daha fazla sınıflandırma imkanı sağlar. Sınıflandırma terminolojisi serogrup: serotip: alt serotip: immünotip modelini takip eder. Örneğin, doksanların ortalarında Yeni Zelanda'daki menenjit salgınından sorumlu olan suş B:4:P1.7b:4'tür [11].

Tablo 1 Hipervirü lent N meningitidis suşlarının klonal kompleksleri, Harrison ve ark.'dan [11] uyarlanmıştır

SEROGRUP	KLONAL KOMPLEKS
A	ST-5
B	ST-32, ST-41
C	ST-11
W	ST-11
Y	ST-23

2.2 Meningokok hastalığının epidemiyolojisi

Dünya genelinde tahmini olarak yılda 1.2 milyon meningokok enfeksiyonu gözlenmekte ve bu vakaların 135.000 kadarı yaşamını kaybetmektedir [1]. Ülkemizde 2009 sonrası Türkiye İstatistik Kurumu ölüm istatistiklerine bakıldığında, meningokok hastalığı ilişkili ölüm sayısı 154 olarak bildirilmiştir [2]. Yaşayan kişilerde %5-30 oranında sağırılık, konvülsiyon, ekstremitte amputasyonu ve mental retardasyon gibi ciddi sekeller gözlenmektedir [3].

Meningokok hastalığının en yüksek insidansı 6 ay ile 2 yaş arasında ortaya çıkar. İkinci bir hastalık zirvesi de 15-24 yaş arasında görülür. Muhtemelen bu yaş grubundaki zirvenin nedeni sigara içmek, bar, kafe gibi kapalı ortamların sık ziyaret edilmesi ve yurt gibi kalabalık ortamlarda konaklamaktır [12].

İnvaziv hastalık, meningokok enfeksiyonunun daha nadir bir sonucudur. Kolonizan bir organizmanın mukozayı istila etme ve hastalığa neden olma olasılığı hem türe hem de konakçı faktörlere bağlıdır. Kolonizan suşlar genetik olarak çeşitlilik gösterirken, invaziv suşlar birkaç hipervirü lent türle sınırlıdır [11]. Yakın zamanda geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün, sigara içme ve belirli immün yetmezliklerin, artan invaziv meningokok hastalığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çoğu durumda, nazofaringeal kolonizasyon, doğal bağışıklık yanıtının gelişmesine ve organizmanın eradike edilmesine yol açar [13]. İnvaziv hastalık genellikle bir suşun alınmasından sonraki ilk 2 haftada, bağışıklık gelişmeden önce ortaya çıkar [14].

Meningokokal nazofaringeal taşıyıcılık tahminleri yaşa göre büyük farklılıklar göstermektedir. Avrupa'da gerçekleştirilen 89 taşıyıcılık çalışmasının bir meta analizi, bebeklerin %4,5'inin meningokok taşıdığını, gençlerde taşıyıcılık oranının %23,7'lik zirveye yükseldiğini ve daha sonra 50 yaşındakilerde %7,8'e düştüğünü gösterilmiştir. Konjuge meningokok aşılı, nazofaringeal taşıyıcılığı azaltarak sürü bağışıklığı sağladığından, aşının popülasyon düzeyinde etkinliğinin tahmin edilmesinde taşıyıcılık da önemlidir. [15]

2.1.1. Menenjit epidemileri ve etkenleri

Meningokok hastalığının küresel epidemiyolojisinin tanımlanması, hastalık sürveyansının doğruluğuna bağlıdır. Şüpheli klinik vakaların laboratuvar ile teyidi aktif sürveyansın altın standardıdır ancak moleküler teşhis kullanılarak suş tanımlaması tüm ülkelerde uygulanabilir değildir. Bu kısıtlamalara rağmen invaziv meningokok hastalığının insidansı, Avrupa'da yaklaşık 1/100.000 iken salgın yıllarında Afrika'da 1.000/100.000'e kadar artabilmektedir [16].

Meningokok hastalığının serogrup dağılımı da önemli coğrafi farklılıklar göstermektedir. Serogrup C, Kuzey Amerika'daki meningokok hastalığının >%70'inden sorumludur, serogrup B ve C, Avrupa'daki hastalıklardan sorumludur ve serogrup A, 2009-2010'daki son salgın da dahil olmak üzere Afrika menenjit kuşağında menenjit salgınlarına neden olur [16]

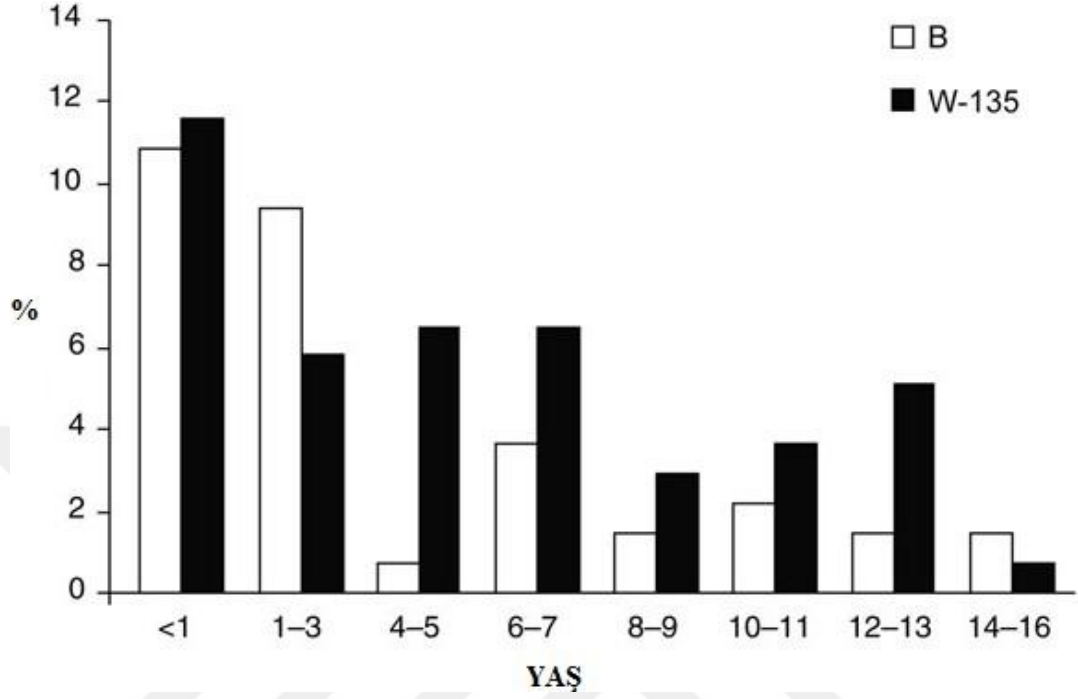
N. meningitidis'e bağlı salgın menenjit ilk olarak 1908'de Batı Afrika'da sömürge ordusu doktoru Horn tarafından tanımlanmıştır ve yalnızca Gana'da en az 8000 ölüm bildirilmiştir. Fransız sömürge doktoru Lapeyssonnie 1963'te hastalığın epidemiyolojik özelliklerini açıklamış, özellikle de "Afrika menenjit kuşağı" olarak adlandırılan coğrafi olarak farklı bir alanla sınırlı olduğunu belgelemiştir. Ayrıca, etkilenen demografik nüfusun Avrupa veya Kuzey Amerika'dan biraz daha yaşlı olduğunu ve vakaların çoğunun 2 ila 30 yaşları arasında meydana geldiğini kaydetti [17].

Menenjit kuşağı içinde 5-10 yıllık periyotlarla 2-3 yıl süren salgınlar meydana gelir. Salgınlar her zaman kurak mevsimlerde olur ve yağışlı mevsimin başında sona erer. Düşük nemin damlacık geçişine yardımcı olduğu ve bu mevsimin ısısının ve tozlu rüzgarlarının nazofaringeal mukozaya zarar vererek invaziv hastalığa yatkınlığı artırdığı öne sürülmüştür. Bu salgınlar son derece büyük sayıda insanı etkilemektedir. 2009'daki en son salgında, 5000'den fazla ölümle yaklaşık 90.000 vaka rapor edilmiştir. Hastalık oranlarının 1/10'a vardığı topluluklar bildirilmiştir. Raporlama sistemleri büyük salgınlar sırasında sıklıkla etkin kullanılamadığından, bu rakamların genellikle eksik tahminler olduğu düşünülmektedir [18].

2.1.2. Türkiye'de menenjit

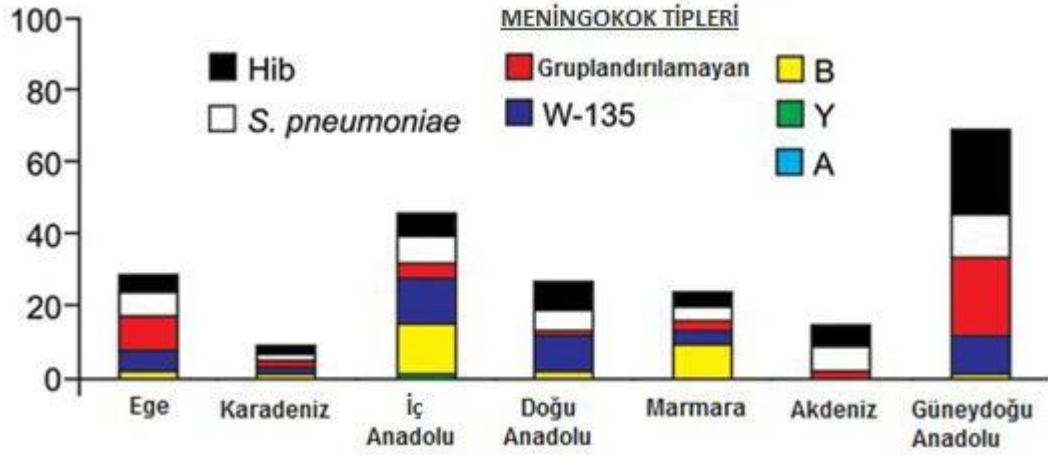
Türkiye'de çocuklarda konjüge pnömokok aşısının rutin olarak uygulanmasından önceki dönemde, akut bakteriyel menenjit etkenleri *N.meningitidis* (%56.8), *S.pneumoniae* (%22.5) ve Hib (%20.5) olarak tespit edilmiştir. Etkin aşılama sayesinde *S.pneumoniae* ve Hibe bağlı menenjit önemli ölçüde azalmıştır [19].

Ceyhan ve ark.'nın 2005-2012 yılları arasında ülkemizdeki bakteriyel menenjit etkenlerini değerlendirdikleri çok merkezli çalışmada, en sık %51,6 oranında *N.meningitidis* saptanmış, serotip dağılımında ise ilk iki sırada sırasıyla W-135 (%38,1) ve B (%26) suşu görülmüştür [20]. Benzer şekilde, Tekin ve arkadaşlarının çalışmasında, Türkiyede meningokok taşıyıcılarında saptanan en sık serotipler W-135 (%66,6) ve B (%9,4) olup, C serotipine rastlanmamıştır. Türkiyede en sık görülen 2 meningokok serogrubunun(W-135,B) yaşa göre dağılımı *ŞEKİL 2*'de gösterilmiştir. Yaşa göre analiz, en büyük meningokok hastalığı insidansının <3 yaşındaki çocuklarda, özellikle <1 yaşındaki bebeklerde olduğunu ortaya koymaktadır. En yaygın iki *N. meningitidis* serogrubunun (W-135 ve B) neden olduğu vakaların sayısı, en hassas yaş gruplarında (<3 yaş) benzerdir, ancak W-135, 4-16 yaş arası çocuklarda daha yaygın görülmüştür. [21]



Şekil 2 Farklı yaş gruplarında baskın *Neisseria meningitidis* serogruplarının dağılımı

Farklı coğrafi bölgeler arasında etiyolojik ve meningokokal serogrup dağılımı Şekil 3'te gösterilmektedir. *N. meningitidis* serogrup W-135, Güneydoğu Anadolu, Ege, Doğu Anadolu ve Karadeniz bölgelerinde diğer menenjit etkenlerinden daha sık görülmektedir. *N. meningitidis* serogrup B, Marmara bölgesinde ve İç Anadolu bölgelerinde çok daha yaygındır; İç Anadolu'da serogrup B ve serogrup W-135 vaka sayıları benzer görülmektedir. [21]



Şekil 3 coğrafi bölgelerde doğrulanmış bakteriyel menenjit vakalarının etiyolojisi

2.3 Meningokoksik menenjit enfeksiyonu

2.3.1 Klinik prezentasyon

N. meningitidis ile ilişkili enfeksiyonun şiddeti, kan dolaşımına ulaşan canlı bakteri miktarına bağlıdır. Meningokok hastalığının kuluçka süresi genellikle 3 ila 4 gündür. Hastalığın başlangıcı sırasında bakteriler eradike edilebilir ve hastalar sadece ateşli grip benzeri semptomlar (burun akıntısı, boğaz kuruluğu, boğa ağrısı, kırgınlık, hafif ateş) göstererek iyileşebilir. Bakteriler bu sırada eradike edilemezse, bakteriyemi fazı başlar (ilk semptomdan itibaren 12-15. saat) ve yüksek ateş, kusma, uyuşukluk, ense sertliği ve şiddetli kas ağrısı gibi semptomlarla belirgin hastalık gelişir [22].

Bazen hastalarda meninkslerin akut inflamasyonu ile menenjit gelişir. İnflamasyon, BOS'ta plazmadan daha yüksek bir bakteri konsantrasyonu olduğunda gelişir. Bu, sitokinlerin (tümör nekroz faktörün (TNF- α)), interlökinlerin (IL 1 β , IL-6, IL-8 ve IL-10) ve farklı kemokinlerin subaraknoid boşlukta büyük bir inflamatuvar yanıtı yol açmasına neden olur. [23].

Hastalarda ayrıca kan dolaşımında yüksek düzeyde bakteri varlığı ile karakterize olan fulminan meningokokal sepsis gelişebilir. Çokça bakteri üremesi, dolaşımın çökmesine yol açan yıkıcı bir intravasküler inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu tür vasküler komplikasyonlar uzuv kaybına, adrenal, renal, pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya, deride, ekstremitelerde ve bazen akciğerlerde trombotik lezyonlarla birlikte yaygın damar içi koagülasyonu da içeren ağır semptomlara neden olabilir. Hastaların bazılarında ateş ve spesifik olmayan bir döküntü ile birlikte geçici meningokoksemi gelişebilir. Nadir durumlarda, aralıklı ateş gibi semptomlarla haftalardan aylara kadar süren kronik meningokoksemi gelişebilir [24]. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %30'u belirgin menenjit veya fulminan sepsis belirtileri olmadan da başvurabilir, bunun yerine sadece kalıcı hipotansiyon mevcuttur.

Hastalar olay sırasına ve prognoza göre dört gruba ayrılır:

- (i) Bakteriyemisi olan, şok olmayan,
- (ii) Bakteriyemisi ve şok olan,
- (iii) Şok ve menenjiti olan,
- (iv) Tek başına menenjiti olan hastalar [22].

Gelişmiş ülkelerde invaziv meningokok hastalığına yakalananların %60' ından fazlasında şok eşlik etmeden menenjit mevcutken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksek bulunmuştur. Menenjite bağlı ölüm oranı gelişmiş ülkelerde %8 - 12,5 arasında değişmektedir. Salgın durumlarında, meningokok hastalığının genel bir klinik paterni vardır. Ancak tam olarak anlaşılamayan nedenlerle spesifik klinik özellikleri gösteren hasta sayısı salgından salgına değişmektedir. Bu nedenle hızlı ve doğru teşhis çok önemlidir [25]

2.3.2 Tanı

Meningitinin ilk belirtileri; ense sertliği, ateş, cilt döküntüsü ve mental durum değişikliğidir. Bununla birlikte, semptomlar değişken olduğundan kliniğe dayalı tanı koymak zordur. Bu nedenle, klinik semptomlarla birlikte, altın standart olan kan ve BOS kültürü ile meningokok enfeksiyonunun kesin tanısı konulur. BOS, lomber ponksiyonla alınır ve işlem sırasında enflamasyonun ilk belirtisi, açılış bos basıncının artmış olmasıdır [26]. BOS ve kan kültürü ekimi çikolatamsı agar veya kanlı agarda yapılır. Kanlı agar üzerindeki *N. meningitidis* kolonileri gri, pürüzsüz, dışbükey, parlak ve belirgin kenarlı görünürken çikolatamsı agar üzerindeki koloniler büyük, renksiz ve opaktır. Kolonilerin karakterizasyonunun ardından, bakterinin morfolojik kimliğini doğrulamak için Gram boyama, Kovac oksidaz testi ve karbonhidrat kullanım testi gibi kültür dışı yöntemler önerilmektedir. [27]. BOS örnekleri ayrıca bakteri varlığı, polimorfonükleer pleositoz, azalmış glikoz içeriği ve yüksek protein seviyeleri gibi göstergeler için analiz edilir [28]. Ancak kültüre dayalı testlerin tamamlanması 48-72 saat sürer ve özellikle önceden antibiyotik tedavisi başlanmışsa kültür çok duyarlı değildir (%40-80).

Lateks aglütinasyon testleri ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile antijen tespiti gibi alternatif tanı yöntemleri, meningokokal menenjit için giderek daha fazla kullanılan yöntemler haline gelmiştir. Lateks aglütinasyon testleri, 15 dakikadan daha kısa sürede hızlı sonuçlar verir. Ancak bu testlerin %22-93 arasında değişen, çok değişken bir duyarlılığı vardır [28]. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), tüm serogruplar için %88' lik bir yüksek duyarlılıkla BOS, kan ve serum numunelerinin tümünde uygulanabilir [29].

Türkiye'de tanı için altın standart olarak kültürde üreme gösterilmesi kabul edilir ancak Birleşik Krallık'ta ve bazı ülkelerde, hastalara genellikle kültür olmadan sadece PCR ile teşhis konur. İyileştirilmiş antijen ve nükleik asit saptama sistemleri, epidemiyolojik çalışmaların doğruluğunun artmasına, hastalık sürveyansının daha sağlıklı yapılabilmesine ve hasta için tedavi sürecinin daha hızlı bir şekilde başlatılabilmesine olanak sağlar [30].

2.3.3 Tedavi ve Prognoz

Başarılı tedavi, hastanın kliniğine ve teşhisin hızına bağlıdır. Verilen başlangıç tedavisinin seçimi klinik bulgulara dayanmaktadır. Antibiyotik tedavisine kan ve BOS kültürleri alındıktan sonra sonuç beklenilmeksizin hızla başlanması çok önemlidir [31]. 1920'lerden önce meningokok hastalığı vakaların %70-90'ında ölümcül idi [24]. Sülfonamidlerin ve diğer antimikrobiyal ajanların keşfi ile sistemik meningokok hastalığında vaka ölüm oranı yaklaşık %10'lara düşmüştür. Sülfonamidlere direnç gelişmesi nedeni ile 1950'lerde tedavide penisiline ve kloramfenikol'e geçilmiştir. Benzatilpenisilin gibi β -laktam antibiyotikler erken dönemde kullanıldıklarında, intravenöz tedaviden 3-4 saat sonra bakterileri öldürerek BOS'ta N. meningitidis proliferasyonunu durdurmaktadır. [22] Kloramfenikol, kan beyin bariyerini β -laktam antibiyotiklerden daha etkili bir şekilde geçebildiği için N. meningitidis için bakterisittir [24]. Ancak bu antibiyotiklere direnç bildirilmiştir ve penisiline dirençli suşlarla enfekte olan hastalara seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporin türevleri verilmektedir [22].

Antibiyotikler profilaktik olarak da verilebilir. Lokalize salgınların kontrolüne yardımcı olmak için vakaların temaslılarına seftriakson, azitromisin ve kinolonlar verilebilir. Bununla birlikte, en etkili önleyici tedbirler aşılardır. Yeterli klinik çalışmaların olmaması nedeniyle tartışmalı olmasına rağmen, özellikle yenidoğanlarda sepsis tedavisinde kan transfüzyonları kullanılmıştır [32]. Transfüzyonlar plazmadaki TNF'yi azaltır ve antikoagülan faktörleri, protein C ve protein S gibi immünomodülatörleri yeniler. Sepsisli hastalara plazma konsantrasyonunu eski haline getirmek için kan pıhtılaşmasını düzenlemede önemli olan protein C infüzyonu verilir. Adrenal kanama gelişirse adrenal fonksiyonların sürdürülmesi için düşük doz steroid verilir [24]. Etkili antibiyotiklerin ve gelişmiş yoğun bakım koşullarının bulunmasına rağmen meningokoklar hala yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Meningokokal menenjit gelişen bireylerin %7-15'i ve sepsis gelişen bireylerinse yaklaşık %40'ı hayatını kaybetmektedir [33].

2.4. Meningokoklara karşı doğal bağışıklık

Nazofarenks florası meningokokların kolonizasyonunu engeller. Nazofaringeal kavitenin epitel hücreleri, meningokoklar gibi havadaki organizmaların yüzey kolonizasyonunu, mukus üretimi, siliyer hareketler, laktoferrin ve hidrojen peroksit gibi bakterisidal bileşiklerin üretimi ile azaltır [34]. Nazofarenks yüzeyi üzerindeki laminar hava akımı ve öksürük refleksinin de nazofaringeal taşıyıcılığı ve dolayısıyla invazyon riskini azalttığı düşünülmektedir [35].

Sigara içmek ve yakın zamanda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonları gibi nazofaringeal epitele zarar veren faktörlerle invaziv hastalık riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. [36]

2.5. Meningokoklara karşı sonradan kazanılmış (Adaptif) bağışıklık

Adaptif immün yanıtlar, doğuştan gelen yanıtlardan farklı olarak antijene özgüdür. Bu özgüllük, adaptif bağışıklık sisteminin hücreleri üzerindeki antijen reseptör moleküllerinde çeşitlilik oluşturmaya yönelik B lenfositlerinden salgılanan antikorlar ve T lenfositlerin hücre yüzey reseptörlerinin uyarılması gibi karmaşık mekanizmalar ile gerçekleşir. [37]

2.5.1. Serum antikorlarının meningokok hastalığından korunmadaki rolü

Serumun koruyucu rolü, insanlarda ilk olarak 1913'te intratekal at serumu uygulayarak invaziv meningokok hastalığından ölümleri azaltan Flexner tarafından gösterilmiştir [15].

Matsunami ve Kolmer, kemirgenler ve tavşanlar üzerinde yaptıkları bir dizi deneyde, hayvanların periton içi meningokok tehdidine karşı direncinin tam kanın bakterisidal aktivitesi ile ilgili olduğunu gösterdiler ve insanlarda bu bakterisidal aktivitenin yaşla birlikte arttığını gözlemlediler. Bu son gözlem, ilk olarak serum bakterisidal antikorları (SBA) ile popülasyon düzeyinde meningokokal hastalık insidansı arasındaki ters ilişkiyi kuran Goldschneider ve arkadaşlarının epidemiyolojik çalışmaları ile doğrulanmıştır. SBA'nın meningokoklara karşı korunmadaki önemi, askere alınan kişilerde yapılan ve düşük antikor titrelerine sahip bireylerin, yüksek titrelerle sahip olanlara göre hastalık geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren ileriye dönük çalışmalarla doğrulanmıştır. Bakterisidal antikorların hedefi büyük ölçüde A ve C serogruplarındaki polisakkarit kapsül, serogrup B'ye karşı bağışıklıkta ise subkapsüler protein epitoplarıdır [15].

2.5.2. Anti meningokokal antikorların üretimi

Yaşamın ilk 6 ayında meningokok hastalığından korunma, transplasental olarak geçen maternal IgG'ler ile sağlanır. Pasif antikor azaldıkça, erken çocukluk döneminde edinilmiş antikor onun yerini alır. 5 yaşın altında meningokok taşıyıcılığı nadirdir ve bunun yerine koruyucu antikorların, taşıyıcılıkla ilişkili ancak patojenik olmayan *Neisseria lactamica*'dan çapraz reaksiyonlar yolu ile edinilmesi mümkündür. *N. lactamica*'nın vücuda alınması, meningokoklara karşı bakterisidal antikorların üretilmesini sağlar. *N. lactamica* kapsüllü değildir, ancak *N. meningitidis* ile LOS'leri benzerdir. Öldürülmüş *N. lactamica* ile bağışıklamanın, fareleri meningokok tehdidinden koruduğu gösterilmiştir. *Neisseria* olmayan diğer kapsüllü bakteriler de erken yaşamda çapraz reaksiyonlarla korumanın indüklenmesinde rol oynayabilir. Örneğin, bazı enterik Gram negatif bakterilerin kapsülleri hem yapısal hem de immünolojik olarak serogrup A ve C meningokok kapsüllerine benzer [38].

2.5.3. Anti meningokokal antikor sınıfları ve işlevleri

İnsanlarda meningokok enfeksiyonu, IgG, IgM ve IgA sınıfı antikorların üretimi ile sonuçlanır. Enfeksiyon sonrası IgM, güçlü bir kompleman aktivatörü olmasına rağmen, kompleman yokluğunda fagositoz aracılı öldürmeye katkıda bulunamaz. Çocuklardan alınan nekahat dönemi serumları IgG1 ve IgG3 alt sınıflarını içermektedir, yetişkinlerde ise IgG1, IgG2 ve IgG3 bulunmaktadır [39].

Anti-PorA IgA, komplemanı doğrudan aktive etmez ancak fagositozu destekler. IgA'nın, antijenik epitoplara bağlanarak ve bunları bloke ederek, IgG ve IgM tarafından meningokokların kompleman aracılı lizisini bozduğu belgelenmiştir [39]. Nazofaringeal kolonizasyonun veya meningokok istilasının önlenmesinde mukozal IgA'nın rolü hakkında çok az veri vardır. Bununla birlikte, in vitro çalışmalar, salgısal IgA'nın meningokokların insan bukkal epitel hücrelerine yapışmasını engelleyebileceğini göstermiştir [40]. Ek olarak, meningokok aşısı, mukozal IgA üretir, bu da Ig A'nın korunmada bir rol oynadığını düşündürür [41].

2.6 Meningokok Aşıları

Aşılama, hastayı, semptomların başlangıcından sonra müdahale için çok az zaman bırakan bu agresif hastalığa karşı korumanın en iyi yoludur [4]. İnvaziv meningokokların çok büyük kısmı kapsüllü olduğundan ve hastalıkların çoğu birkaç adet serogrup tarafından oluşturulduğundan aşı çalışmalarında meningokokların kapsül polisakkaritleri hedef alınmıştır [42]. Polisakkarit ve konjuge olmak üzere iki tip meningokok aşısı mevcuttur [43].

Polisakkarit aşılar: Polisakkarit meningokok aşıları korunulmak istenen meningokok serogrubunun (veya serogruplarının) kapsül polisakkaritlerini bulundurur [44].

İlk polisakkarit meningokok aşıları 1970'li yıllarda piyasaya çıkmıştır [45]. A, C, Y ve W-135 serogruplarına karşı korunma sağlayan ilk dört bileşenli polisakkarid meningokok aşıları (MPSV4'ler) 1980'li yılların başında üretilmiştir [46]. 1981 yılında ABD 'de MPSV4 iki yaş ve üzerindeki kişilerde subkutan olarak uygulanarak kullanılmak üzere lisans almıştır [44]. Geçmişte çeşitli polisakkarit aşılar tek bileşenli, iki bileşenli (A, C), üç bileşenli (A, C, W135) veya dört bileşenli (A, C, W135 ve Y) aşı olarak kullanılmıştır [45].

Günümüzde kullanımda olan MPSV4'ler Menomune[®], (Sanofi Pasteur), Mencevax[®] (GlaxoSmithKline) 'dır [47].

Polisakkarit aşıları T hücrelerinden bağımsızdır ve bağışıklık cevabı humoral yanıtlara dayanır bu nedenle, hafıza hücresi oluşturamazlar ve bağışıklık koruması kısa ömürlüdür. Bu aşılar hafif lokal yan etkiler dışında güvenlidir. Çocuklarda (2 yaşından büyük) ve yetişkinlerde etkilidir (> %85), ancak 24 aydan küçük çocuklarda daha az immünojeniktir (serogrup C, A ya göre daha az). [48].

Polisakkarit aşılar karşı bağışıklık, 3-5 yıllık koruma ile sınırlıdır. C grubunun ve muhtemelen A grubu polisakkaritlerinin tekrarlanan dozları ile bu süre uzatılabilir. Polisakkarit aşılar uzun süreli immünolojik hafıza oluşturmaz ve nazofaringeal taşıyıcılığı çoğunlukla azaltmaz. Sınırlılıklarına rağmen, meningokok polisakkarit aşıları Afrika menenjit kuşağı ülkelerindeki salgınları kontrol etmek için yaygın olarak kullanılmıştır ve birçok hayat kurtarmıştır. [48]

Konjuge aşılar: 1990'ların sonlarında proteinlerin polisakkarit antijenlerine konjuge edildiği yeni konjuge aşılar geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanılmıştır. Polisakkarit aşılar aksine, konjuge aşılar T-hücre bağımlı antijen yanıtı üretir. Konjuge aşılarının avantajları arasında, immünolojik hafıza oluşturma, nazofaringeal taşıyıcılığı azaltma ile bulaşın önlenmesi, popülasyonun korunması ve geleneksel polisakkarit aşılara zayıf yanıt verebilecek küçük çocuklar (<24 ay) için de koruma sağlama sayılabilir [48].

Mevcut meningokok konjüge aşılarının tek bileşenli (A veya C), dört bileşenli (A, C, Y ve W135) ve kombine formları (*Haemophilus influenzae* b ile birlikte tek başına serogrup C ya da C, Y serogrupları beraber) bulunur. X serogrubuna karşı henüz bir aşı mevcut değildir bununla birlikte, bu serogrup için glikokonjuge aşılar geliştirilmektedir [48].

Günümüzde ruhsatlanmış ve uygulanabilen konjüge meningokok aşıları: A serogrubu içeren tek bileşenli aşı MenAfriVac® C serogrubu içeren tek bileşenli aşılar Meningitec®, Menjugate® ve NeisVac-C®; A, C, W-135, Y serotiplerini içeren dört bileşenli aşılar Menactra®, Menveo® ve Nimenrix® 'tir [49].

MenACWY-DT (Menactra®) kapsül polisakkaritleri (A, C, W-135, Y) ile difteri toksoidi (DT) konjüge edilerek üretilmiş 4 bileşenli aşıdır. 2005 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmış ve 11-18 yaş grubundaki tüm adolesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanabileceği kabul edilmiştir [50]. 2011 yılında 9-23 ay arası bebekler için de FDA tarafından onaylanmıştır. İki yaşından büyüklerde tek doz, 9-23 ay arası bebeklerde ise en az 3 ay arayla 2 doz yapılması önerilmektedir [51].

Diğer dört bileşenli konjüge aşı MenACWY-CRM (Menveo®); meningokok A, C, W-135 ve Y oligosakkaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalan bağlanmasıyla üretilmiştir. 2010 yılı şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır. 2013 yılında FDA Menveo® 'nun iki ay üzeri bebeklerde kullanılabileceğini belirtmiştir [52]. Menveo® bebekler arasında randomize çalışmalarda değerlendirilmiş ve immünojenik olduğu bulunmuştur [53]. İki, dört ve altı aylıkken rutin aşılarla birlikte verildiğinde hem immünojenik hem de güvenli olduğu bulunmuştur [54]. 2 ila 10 yaş arası çocuklar arasında yapılan randomize çalışmalarda Menveo®'nun immünojenitesinin Menactra®'ya göre daha düşük olmadığı gösterilmiştir [55]. Başka bir çalışmada ergenler ve yetişkinler arasında Menveo®'nun immünojenitesinin Menactra®'dan daha düşük olmadığı gösterilmiştir [56].

MenACWY-TT (Nimenrix®), meningokok A, C, W-135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoid (TT) ile konjüge edilmesi ile geliştirilmiş diğer bir dört bileşenli aşıdır. Adolesan, çocuk ve süt çocuklarında yapılan çalışmalarda aşının iyi tolere edildiği, immün yanıt oluşturma yeteneğinin ve yan etki profilinin mevcut meningokok aşıları ile benzer olduğu kanıtlanmıştır [57]. MenACWY-TT, Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından Nisan 2012'de onaylanmıştır. Aşının Türkiye'de ve Avrupa'da 12 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde tek doz intramüsküler olarak uygulanması önerilmektedir. Avrupa İlaç Ajansı 2016 yılında MenACWY-TT'nin iki aydan büyük bebeklere uygulanabilirliğini kabul etmiştir [57].

Serogrup A, Sahra-altı Afrika menenjit kuşağında epidemik meningokokal hastalığın en yaygın nedenidir. Dört bileşenli konjuge aşıların pahalı olması nedeniyle tek bileşenli MenAfriVac® konjuge aşısı Afrika ülkeleri için geliştirilmiştir. MenAfriVac®, Afrika'da serogrup A hastalığının önlenmesi için güvenli ve etkilidir; kullanımı epidemik menenjit insidansında önemli azalmalar ile ilişkilendirilmiştir [58]. Bu aşıya karşı koruyucu bağışıklık tepkisinin süresi yaşa bağlıdır 1 ila 4 yaş arası çocuklar arasında, aşılamadan 6 ila 8 yıl sonra serum bakterisidal antikor titrelerinde azalma gözlenmiştir. Bu nedenle, 1 ila 4 yaş arası çocuklar arasında, aşılamadan 8 yıl sonra hatırlatma dozu ile tekrar bağışıklama yapılması gerekmektedir. Daha büyük bireylerde antikor tepkileri daha uzun süre devam etmektedir [59].

Serogrup B'ye karşı etkili bir aşının geliştirilmesi, özellikle serogrup B kapsül polisakkaritinin bir humoral nöron hücre adezyon molekülüne benzemesi ve bunun da otoimmüniteyi tetikleyeceği düşüncesi nedeniyle zorlayıcı olmuştur [60]. Polisakkarit kapsüldeki polisialik asitin beyin dokusunda bulunan karbonhidratlarla benzerliği nedeni ile çapraz reaksiyonla immün tolerans gelişmekte olup aşı yanıtı oluşmamaktadır. Bu polisakkaritin karbonhidrat yapısının modifiye edilmesi durumunda aşıya karşı gelişecek antikorların doku antijenleri ile çapraz reaksiyon geliştirebileceği, otoimmün hastalıkları tetikleyebileceği endişesi de mevcuttur [61].

Başlangıçta serogrup B aşıları protein içeren dış zar vezikülleri (OMV) kullanılarak geliştirilmiştir [62]. OMV aşıları, serogrup B'ye karşı koruyucu görülmüş ve birçok ülke de (örn. Küba, Güney Amerika, Norveç ve Yeni Zelanda) kullanılmıştır. Örneğin, Yeni Zelanda'da kullanılan Men B, hastalık oranlarını azaltmış ve bir serogrup B salgını kontrol etmede etkili olmuştur. OMV aşılarının temel sorunu, çok değişken serogrup B suşlarının geniş küresel çeşitliliği nedeni ile geniş koruma sağlanılamaması olmuştur. Bu nedenle rekombinat Men B aşıları geliştirilmiştir [62].

Bu yeni serogrup B aşılarının avantajları arasında, daha geniş kapsama sahip olması, bazı serogrup B olmayan suşlara bile koruma sağlayabilmesi bulunmaktadır fakat bu aşılar da tüm serogrup B meningokok suşlarını kapsayamamaktadır [63].

Serogrup B'ye karşı rekombinant protein aşıları MenB-4C (Bexsero®) ve MenBFHbp (Trumenba®) olmak üzere iki tanedir. Her ikisi de ABD'de kullanım için onay almıştır [64]. Bexsero® aşısının ülkemizde de kullanım ruhsatı vardır [65].

MenB-FHbp'nin iki doz (ilk dozdan 6 ay sonra ikinci doz) ya da 3 doz seri (0, 2, 6 aylarda) şeklinde uygulanması önerilir [66]. 2014 tarihinde İngiltere 'de MenB-4C meningokok B aşısı, 2 aydan itibaren 2. , 4. ve 12. ayda 3 doz şeklinde tüm infantlara uygulanmak üzere Ulusal Aşı programına alınmıştır [67]. Optimal etki için 2. , 3. ve 4. aylardaki enjeksiyonları takiben 12-23 ay arası rapel doz uygulaması yapılması daha makul görülmüştür [68]. Günümüzde tavsiye edilen doz şeması 2-5 aylık bebekler için ikişer ay ara ile 2 doz sonrası 12-23 ay arası bir rapel doz uygulaması şeklindedir [69].

Konjüge serogrup C aşıları 1990'lı yılların sonlarına doğru geliştirilmiş ve ilk olarak İngiltere 'de uygulanmıştır. 1999 yılında İngiltere, 18 yaşına kadar olan çocuklar ve ergenler için bir başlangıç kampanyasıyla, meningokok serogrup grup C polisakkarit- protein konjüge aşısını (MenC) rutin bebek bağışıklama programlarına sokan ilk ülke olmuştur [70].

Konjüge serogrup C aşılarının Meningitec[®], Menjugate[®] ve NeisVac-C[®] olmak üzere ruhsatlı formları mevcuttur. Bu aşının kullanılmaya başlanılmasından sonra, grup C taşıyıcılığında ve hastalığında belirgin bir düşüş olmuştur [71]. Toplumdaki MenC aşısı ile aşılanmamış kişilerde bile hastalıkta belirgin bir azalma görülmüş ve önemli bir sürü bağışıklığı sağlamıştır. Bu etki, meningokok bulaşı için ana kaynak olan gençlerdeki taşıyıcılığın azaltılmasıyla sağlanmıştır [72].

MenC aşısı güvenlidir ve tüm yaş gruplarında takipte, 1 yılda %95'lik bir koruyucu etkinlik göstermiştir. Ancak bu koruyucu etki 4 yıllık bir sürede önemli ölçüde azalmıştır [73].

Koruyucu antikor seviyelerini korumak için İngiltere, MenC aşılama takvimini 3. ve 4. aylardaki aşılarla ek olarak 12. ayda bir hatırlatma dozu olarak güncellemiştir. Diğer Avrupa ülkeleri, Kanada ve Avustralya' da MenC aşısı rutin aşılama takvimlerine dahil edilmiştir [74].

Ülkemizde ise meningokok aşıları henüz Sağlık bakanlığı Ulusal Çocukluk Çağı Aşılama Takviminde yer almamaktadır (Şekil 4). Ancak isteğe bağlı olarak yapılabilmektedir. Şu an ülkemizde A, C, W ve Y serotiplerini içeren konjuge aşılar [Menectra[®] (7.11.2012), Menveo[®] (03.11.2016) ve Nimenrix[®] (17.02.2016)] ve B serotipini içeren MenB-4C (Bexsero[®]) 06.09.2018 tarihinden itibaren ruhsat almış durumdadır ve kullanılmaktadır [75].

	Doğumda	1.ayın sonu	2.ayın sonu	4.ayın sonu	6.ayın sonu	12.ayın sonu	18.ayın sonu	24.ayın sonu	48.ay ³	13 yaş
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
KPA			I	II		R				
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
OPA					I		II			
Suçiçeği ¹						I				
KKK						I			II	
Hep-A ²							I	II		
DaBT-İPA									R	
Td										R

Hep-B: Hepatit B Aşısı
BCG: Bacille Calmette-Guerin Aşısı
KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı
DaBT-İPA-Hib: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
OPA: Oral Polio Aşısı
Suçiçeği: Suçiçeği Aşısı
KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
Hep-A: Hepatit A Aşısı
DaBT-İPA: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı
R: Rapel (Pekiştirme)

Şekil 4 TC Sağlık Bakanlığı Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi (2020)

2.6.1 Meningokok Aşı Endikasyonları

Amerikan Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 11 ila 18 yaş arasındaki tüm ergenler için dörtlü meningokok konjuge aşısı (Menactra® veya Menveo®) ile bağışıklama yapılmasını önermektedir, aşılar 11-12 yaşında ilk doz, 16 yaşında da bir rapel olarak yapılmalıdır [76]. Ayrıca Amerika da 11 yaş altı ya da 18 yaş üstü olup, yüksek riskli maruziyetli kabul edilen kişiler (bunlar; meningokok enfeksiyonlarının endemik olduğu bölgelere seyahat edenler, askeri personeller, mikrobiyologlar, meningokok enfeksiyonlarının salgın ya da hiperendemik şekilde görülebildiği sahra altı afrika menenjit kuşağında bulunan ülkelere seyahat eden (özellikle hacca gidenler) ya da orada yaşayan bireyler) dört bileşenli meningokok aşısı ile aşılanmaktadır [76].

Diğer taraftan yine 11 yaş altı ya da 18 yaş üstü olup şiddetli enfeksiyon riski taşıyan fonksiyonel ya da anatomik asplenisi olan bireyler, kompleman eksiklikleri olan bireyler (Properdin, faktör D, faktör H ve geç kompleman komponentleri [C5 ila C9]), eculizimab tedavisi alan kişiler ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan bireyler, yüksek riskli bireyler olup dörtlü meningokok aşılıları ile aşılanmalıdır [77] (Tablo 2).

ACIP ve AAP, 10 yaşın üzerindeki yüksek riskli bireyler için serogrup B meningokok aşısı için de öneriler yayınlamıştır. Bunlar kalıcı tamamlayıcı kompleman eksiklikleri olan bireyleri, anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan bireyleri, rutin olarak N. meningitidis izolatlarına maruz kalan mikrobiyologları ve serogrup B meningokok hastalığı salgını nedeniyle artan risk altındaki bireyleri içermektedir [78].

Tablo 2 ACIP meningokok aşılama önerileri

→ 11-18 yaş arası adolesanlar rutin olarak aşılanmalıdır (11-12 yaşlarında uygulanan ilk dozdan sonra 16 yaşında pekiştirme dozu ile). → İnvazif meningokok hastalığı açısından risk altındaki 2 ay üstü bireyler rutin olarak aşılanmalıdır. <i>Bunlar:</i> • Anatomik ya da fonksiyonel aspleni ya da kompleman (properdin, faktör D, faktör H ve C5-C9) eksikliği olan 2 ay üstü bireyler, • Aşısız, ya da eksik aşıli popülasyonun yoğun olarak bulunduğu askeri kışla, yatılı okul gibi kurumlarda bulunanlar, • Mesleki maruziyet riski olan mikrobiyologlar, • Meningokok hastalığının hiperendemik ya da epidemik olduğu bölgede ikamet edecek ya da bu bölgelere uzun süreli seyahat edecek olan 9 ay üstü bireyler.

Her iki MenB aşısı da 10 ila 25 yaş arası bireylerde kullanım için FDA onaylıdır. Bununla birlikte, 25 yaşından büyükler için güvenlik düzeyi 10 ila 25 yaş arasındakilerdeki güvenlik düzeyi ile karşılaştırıldığında teorik olarak farklı olmadığından, ACIP, serogrup B meningokok hastalığı riski yüksek olan 10 yaş üstü bireylerde MenB aşısının rutin kullanımını önermektedir [79]. Ancak risk faktörü olmayan bireylerde rutin aşılama için bir öneri getirmemiştir [80].

Avrupa'da ise meningokok hastalığı vakalarının çoğu serogrup B ve C'den kaynaklanmaktadır bu serogruplara karşı aşılama, Birleşik Krallık ve birçok Avrupa ülkesinde rutin aşılama programının bir parçasıdır [81].

Afrika'da ise meningokok aşısı için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nın önerileri yüksek (> 10 vaka / 100.000 kişi/ yıl) ve orta (2 ila 10 vaka/ 100.000 kişi / yıl) endemik oranları olan ülkelerdeki 1 ila 29 yaş arasındaki tüm bireyleri kapsamaktadır. Hastalığın sıklığının daha az (<2 /100.000 kişi /yıl) görüldüğü ülkelerde ise, meningokok aşısı bilinen meningokok maruziyeti riski olan gruplar için gereklidir [82].

Ülkemizde henüz hiçbir meningokok aşısı rutin aşı takvimine konulmamıştır [75].

2.7 Prematürelerde bağışıklama

Prematüre bebekler aşı ile önlenabilir enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır, ancak yapılan araştırmalar prematüre bebeklerde aşılarının genellikle ertelendiğini göstermiştir. Erken doğmuş bebeklerin aşılama için yeterli kanıt olmamakla birlikte, mevcut veriler, gebelik yaşı için düzeltme yapılmadan erken dönemde aşılamaı desteklemektedir. Bazı aşılar için, başlangıç dozlarına karşı antikor yanıtı, prematüre bebeklerde zamanında doğan bebeklerinkinden daha düşük olabilir, ancak koruyucu konsantrasyonlara sıklıkla ulaşılır ve immun bellek başarıyla indüklenir [83].

Her yıl dört milyon bebeğin (1 ila 6 ay arasında 2,2 milyon) enfeksiyondan öldüğü tahmin edilmektedir. Bu enfeksiyonların çoğu aşıyla önlenabilir veya hastalığın hafif semptomlarla atlatılması sağlanabilir. Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, genel olarak yüksek enfeksiyon riski altındadır ve aşı ile önlenabilir enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti bu bebeklerde daha fazladır. Bu nedenle erken doğmuş bebeklerin zamanında aşılamaı gerekmektedir. Ancak erken doğan bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre aşılamada daha geç aylar tercih edilmektedir [83].

Ne yazık ki, erken doğmuş bebeklerin aşılınması için kanıta dayalı veriler sınırlıdır. Çoğu çalışma küçüktür ve demografi, dahil etme ve hariç tutma kriterleri, kullanılan aşı kombinasyonları ve programlarda farklılık gösterir. Uzun vadeli koruma ve aşı etkinliğine ilişkin veriler yetersizdir [83] [84].

Bağışıklık sistemi immatüritesinin birçok yönü erken doğmuş bebeklerde daha belirgin olacaktır. 8 haftalıkken, erken doğmuş bebekler, zamanında doğan bebeklere göre daha düşük lenfosit, T hücresi, B hücresi ve T helper hücre sayılarına ve daha düşük CD4/CD8 oranına sahiptir. Ancak doğumdan sonraki 7. aya gelindiğinde erken doğan gruptaki B hücre sayıları termlerle eşit değerlere ulaşır, ancak düşük mutlak lenfosit sayısı, toplam T hücre sayısı ve T helper sayısı devam eder [84]. Pretermelerde, B hücreleri tarafından tanınan antijenler, term bebeklere kıyasla daha az sayıda olabilir, çünkü B hücresi reseptör repertuarının gelişiminin büyük kısmı hamileliğin üçüncü trimesterinde gerçekleşir. Ancak pratikte, B hücrelerinin pretermelerde düşük yanıt vermesini destekleyen hiçbir veri yoktur ve antijenlere erken maruz kalmanın bu gelişmeyi hızlandırabileceğine dair ilgi çekici kanıtlar vardır. Yapılan klinik araştırmalar 28. gebelik haftasında doğan bebeklerin, terme ulaştıklarında, term doğan bebeklerden daha çeşitli antikör repertuarına sahip olduklarını göstermiştir. Prematüre bebeklerin aşıya beklenenden daha iyi yanıt vermesinin fizyolojik bir nedeni de maternal antikörlerin transplasental geçişidir. IgG'nin materno-fetal geçişi 17. gebelik haftasında başlar, 33. hafta civarında dengededir ve term yenidoğanda iki kata kadar daha yüksek değerlere ulaşır. Böylece, erken doğmuş bebekler, gebelik haftalarına bağlı olarak, düşük konsantrasyonlarda maternal antikora sahip olacaklar veya hiç olmayacaklardır. Bu kısmen enfeksiyonlara yatkınlığı açıklarken, aşılarla daha yüksek yanıtlar verilmesine neden olarak bir avantaj sağlayabilir [85] .

Prematüre bebeklerin immün yanıtındaki bir diğer husus, iyatrojenik faktörlerin olası etkisidir. Prematüre bebekler hem antenatal hem de postnatal olarak kortikosteroidlere maruz kalırlar ve neonatal dönem boyunca kan ve immünoglobulin transfüzyonları alabilirler. Bunların erken doğmuş bebeklerin bağışıklık yanıtlarını bozabileceği düşünülebilir [86].

Bazı alışmalar, bronkopulmoner displazi için steroidlerle tedavi edilen bebeklerde DTaP (difteri-tetanoz-aselüler boğmaca) ve Hib ile bağışıklamaya tatmin edici yanıtlar bildirirken, diğerk çalışmalar, doğum sonrası steroid uygulamasının DTwP'ye (difteri-tetanoz-boğmaca) karşı antikor yanıtlarını baskılayabileceğini öne sürmektedir. Ancak neonatal steroid tedavisinin etkisi uzun süreli değildir. 13 aylıkken tek doz meningokok serogrup C konjugat aşısı ile aşılanmış prematüre bebekleri araştıran yakın tarihli bir çalışmada, yenidoğan döneminde steroid alan bebeklerin, almayanlara kıyasla bağışıklık tepkilerinde azalma olmadığı görülmüştür [87].

Doğum öncesi steroidlerin uygulanmasının MenC aşısına verilen antikor yanıtlarını azaltmadığı gösterilmiştir. Mevcut kanıtlara dayanarak, tüm bebeklerin erken korunmasının gösterilen yararı, bazı bebeklerin potansiyel olarak geç aşılama ile verebileceğı daha yüksek antikor yanıtlarının ek yararından daha ağır bastığından, steroidle tedavi edilen bebeklerin aşılanmasını geciktirmek için iyi bir gerekçe yoktur [88].

Prematüre bebeklerde aşı güvenliğı değerlendirmesi, prematüritelikle ilişkili yan etkilerin sıklığı nedeniyle özellikle zordur. Erken doğmuş bebeklerde aşılama sonrası yan etki riskinin, gebelik yaşı veya doğum ağırlığı veya aşılama yaşı ile tahmin edilemediğı görülmektedir. Bununla birlikte, bağışıklama sırasındaki klinik durum (kardiyorespiratuar stabiliteyi etkileyen altta yatan hastalık), artan nispi yan etki riski ile ilişkilidir [89]. Örneğın, 78 erken doğmuş bebeğı kapsayan altı değerlikli aşıların (DTaP-IPV-Hib) güvenliğini değerlendiren gözlemsel bir çalışmada, aşının bebeklerin %47'sinde geçici kardiyorespiratuar olayları tetiklediğı gösterilmiştir (%15 apne, %21 bradikardi, %42 desatürasyon). Aşılama öncesi kardiyorespiratuar semptomları olan bebeklerde, aşılamadan sonra kardiyorespiratuar olay riskinin beş ila sekiz kat daha yüksek olduğı görülmüştür [90]. 53 bebeğı içeren retrospektif bir çalışmada, beş değerlikli veya altı değerlikli aşılarla bağışıklamayı takiben bebeklerin %13'ünde geçici apne veya bradikardi gözlenmiştir. Heptavalent pnömokok aşısı çalışmaları da erken doğan bebeklerde (32-36. gebelik haftaları) zamanında doğan bebeklere göre, ateş, kusma, sinirlilik, hassasiyet ve lokal ödem gibi yan etkilerin daha fazla görüldüğünü göstermiştir [91].

Bu sonuçları doğrulamak ve aşılamanın ardından erken doğmuş bebekler için gerekli olan endikasyonları, modaliteleri ve izleme süresini belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Yan etkilerin bu popülasyondaki dağılımına dayalı olarak hastanede yatmakta olan yenidoğanlara bağışıklama sonrası 48 saatlik bir gözlem periyodu önerilmiştir. Prematüre bebekler klinik olarak stabil kabul edildiğinde ve yenidoğan ünitesinden 60 günden önce taburcu edildiğinde gözlem gerekli görünmemektedir. İlk aşı dozunu takiben şiddetli kardiyorespiratuar yan etkileri olan erken doğmuş bebekler, ikinci aşılama sırasında bu tür olaylar için daha yüksek risk altında görünmemektedir [91].

Erken doğmuş bebeklerin aşı yanıtları üzerinde birden fazla faktör birleşik ve karmaşık etkiler uyguladığından, gelecekteki çalışmalar potansiyel olarak ilgili faktörleri kontrol eden çok değişkenli analizleri içermelidir. Hem doğum öncesi (gebelik yaşı, ağırlık, aşılama sırasındaki maternal antikor titreleri, antenatal steroidlerin uygulanması, vb.) hem de doğum sonrası (ilk ve son aşılamadaki yaş/ağırlık, IgG veya steroidlerin uygulanması, vb.) özelliklerin etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi amacı ile Maltepe Üniversitesi'nin 2021/900/29 sayı ve 23.02.2021 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilmekte olan ve meningokok A,C,Y,W135'e karşı primer aşılama dozları tamamlanmış olan 6-24 ay arası 100 çocuk hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubu poliklinik kontrolüne gelmiş olan ve takip edildiği doktoru tarafından kan tetkiki istenmiş çocuklar arasından aileleri tarafından çalışmaya dahil edilmek için onam verilenlerden oluşmaktadır.

Çalışma Maltepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Destek Kurulu tarafından desteklenmiştir.

3.1.1. Katılımcı Bilgilerinin Toplanması

Araştırmaya dahil edilen sağlıklı çocukların kişisel bilgileri, aşı durumu bilgileri ve araştırma için gerekli olan bilgileri alınmıştır.

Kişisel bilgiler içerisinde isim ve soy isim, yaş, cinsiyet, güncel kilo, doğum haftası, doğum şekli ve kilosu ile kronik hastalık varlığı bilgileri alınmıştır. Araştırma için gerekli olan bilgiler içerisinde menenjit aşılarının olup olmadığı, aşısı var ise doz sayısı, doz tarihleri ve daha önce meningokok enfeksiyonu geçirip geçirmediği, aynı anda başka bir aşı olup olmadığı ile ilgili bilgileri alınmıştır.

3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

01.10.2020-01.10.2021 tarihleri arasında çalışmaya katılması için aileleri tarafından onam verilmiş sağlıklı çocuklardan rutin kan tetkikleri sırasında 5 ml kan örneği sarı kapaklı, jelli tüpe alınmıştır. Alınan örnekler 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip serumları ayrılmıştır. Elde edilen serum örnekleri eppendorflara ayrılarak -80 °C'de saklanmıştır.

3.2. Yöntem

Olgulardan elde edilen serum örnekleri Maltepe Üniversitesi MÜKKAM Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışma için İnsan Anti-Meningokok Grubu A/C/W/Y Oligosakkaritler IgG (Kombo) ELISA Kiti, 96 test, Kantitatif (Alpha Diagnostic International, Texas, USA) kiti kullanılmıştır.

Çalışmanın analizi Euroimmun SYNERGY H1 (BioTek®) cihazı ile yapılmıştır. Çalışma üretici firmanın (Alpha Diagnostic International, Texas, USA) önerileri doğrultusunda aşağıdaki aşamalara göre yapılmıştır;

Çalışma öncesinde tüm reaktifler ve serum örnekleri oda sıcaklığına (+18 °C ile +25 °C arasında) getirilmiş ve tüm çalışma oda sıcaklığında yapılmıştır.

1. 1'inci Kuluçka

- Önceden belirlenmiş kuyucuklara 100ul kalibratör, numune ve kontrol eklendi.
- Reaktifleri karıştırmak için plakaya hafifçe vuruldu ve 60 dakika beklendi.
- Kuyular 4 kez yıkandı ve yeni kağıt havlular üzerinde kurulandı.

2. 2'inci Kuluçka

- Her kuyucuğa 100ul seyreltilmiş Anti-Human IgG HRP eklendi.
- 30 dakika inkübe edildi.
- Kuyular 2. adımda olduğu gibi 5 kez yıkandı.

3. Yüzey İnkübasyonu

- Her kuyucuğa 100ul TMB Substrat eklendi. Kuyu içindeki sıvılar maviye dönmeye başladı.
- Bir ekmeceye konularak karanlıkta 15 dakika inkübe edildi.

4. Durdurma Adımı

- Her kuyucuğa 100ul Stop Solution eklendi
- Karıştırmak için hafifçe vuruldu. Enzim reaksiyonu durduğu görüldü. Mavi sıvı dolu kuyuların sarıya döndüğü görüldü.

5. Absorbans Okunması

- BioTek® marka Synergy H1 mikrolaka okuyucu kullanıldı.
- Tüm plakanın absorbansını 450 nm'de okundu.

3.2.1. Sonuçların Değerlendirilmesi

Elde edilen sonuçlar üretici firmanın verdiği değer aralıklarına göre değerlendirilmiştir.

Buna göre < 1 İÜ/ml değerleri negatif, $\geq 1 - < 10$ İÜ/ml değerleri sınırda, ≥ 10 İÜ/ml değerleri ise pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada maddi kısıtlılıklardan dolayı tek bir ELISA kitinin temin edilebilmesi nedeniyle 80 serum örneği değerlendirilebilmiştir. Ancak bir hastanın antikor değeri okunamamış olup istatistiki değerlendirmeler 79 hasta üzerinden yapılmıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzdelik dağılımlar verilmiştir. Karşılaştırma testlerinde parametrik olan gruplarda student T testi, parametrik olmayan gruplarda Mann Whitney U testi, Ki kare testi ve Wilcoxon T testi kullanılmıştır. Değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar %95 ($p < 0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4. BULGULAR

Antikor düzeyleri değerlendirilebilen 79 sağlıklı çocuğun 47'si kız (% 60), 32'si (%40) erkek olup, yaş ortalamaları 11 (2-24 ay) ay'dı. Çalışma grubu içerisinde yer alan olguların 29'u (%37) prematür doğmuş olup 50 'sinde term (%63) doğum öyküsü mevcuttu. Hastaların 13'ü (%17) normal yolla doğmuş, 66'sı (%83) sezaryen ile doğmuştu. Çoğunluğu 65 hasta (%82) ile tekil doğmuş olgular oluştururken 11 hasta (%14) ikiz eşi, 3 hasta (%4) üçüz eşi idi (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma grubunun demografik dağılım özellikleri

Grup		Sayı (n: 79)	%
Cinsiyet	Kız	47	60
	Erkek	32	40
Doğum haftası	<37	29	37
	>37	50	63
Doğum şekli	NSVY	13	17
	C/S	66	83
Fetüs sayısı	Tekil	65	82
	İkiz	11	14
	Üçüz	3	4

Olguların 2'si (%2.5) kronik bir hastalığa sahip iken 77'sinin (% 97.5) herhangi bir kronik hastalığı bulunmamaktaydı. Bu kronik hastalık her iki olguda da konjenital hipotiroidi idi.

Preterm olguların ortalama doğum haftası 34.42 olup ortalama doğum kiloları 2321 gramdı. Üç çocuk normal vajinal yolla doğmuş olup 21 hasta sezaryen ile doğmuştu. Prematüre çocukların ortalama maternal yaşı 33.68 olup olguların 12'sini kız, 17'sini erkekler oluşturmaktaydı (Tablo 4).

Term olguların ortalama doğum haftası 38.43 olup ortalama doğum kiloları 3179 gramdı. Hastaların 10'u normal vajinal yolla doğmuş olup 33 hasta sezaryen ile doğmuştu. Term hastaların ortalama maternal yaşı 32.97 olup hastaların 20'sini kız, 30'unu erkekler oluşturmaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Preterm ve term olguların demografik özellikleri

	Preterm (n: 29)	Term (n: 50)
Cinsiyet (Kız /Erkek)	12/17	20/30
Doğum kilosu (gram)	2321 (1180-3340)	3179 (1165-4430)
Doğum şekli(nsvy/cs)	3/21	10/33
Doğum haftası	34.42 (28-37)	38.43 (17-41)
Maternal yaş	33.68 (27-43)	32.97 (25-42)

Tüm olgular Meningokok ACWY için rapel doz öncesi tüm aşıları tamamlanmış çocuklar arasından seçilmiş olup 4 olgu Menectra® ile 6-12. ay arasında 1 doz, geri kalan 75 olgu ise Nimenrix® ile 2- 6 ay arasında 2 doz aşı ve 6-12 ay arasında tek doz aşı olmuştu.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular değerlendirildiğinde ilk doz aşı için en erken aşılama yaşının 2 ay olduğu ve ilk doz aşının ise en geç 10. ayda uygulandığı görülmüş olup bu süreler 2. doz aşı için 4 ve 11 ay idi. Çalışmaya dahil edilen çocuklar 6-24 ay arasında olup son doz aşılarından sonra en az 1 en fazla 14 ay geçmişti (Tablo 5).

Prematüre doğmuş olan olguların ilk doz aşı uygulanma zamanı ortalama 3.24 ay iken 2. doz aşı uygulanma zamanı ortalama 5.4 aydı. Çalışmaya dahil edilmiş olan bu olguların kan örneği alınma sırasında yaşları ortalama 12 ay olup son aşı dozu ile örnek alınma arasında geçen süre ortalama 6.6 ay idi.

Term doğmuş olan olguların ise ilk doz aşı uygulanma zamanı ortalama 3.1 ay iken 2. doz aşı uygulanma zamanı ortalama 5.45 aydı. Kan örnekleri ortalama 10.5 aylıkken alınmış olup son aşı dozu ile örnek alınma arasında geçen süre ortalama 5.7 ay idi (*Tablo 5*).

Tablo 5. Preterm ve term katılımcıların aşılama özellikleri

	Preterm (n:29)	Term (n:50)	Toplam (n:79)
İlk doz aşı zamanı (ay)	3.24 (2-6)	3.21 (2-10)	3.4 (2-10)
2. doz aşı zamanı (ay)	5.40 (4-9)	5.45 (4-11)	5.6 (4-11)
Ortalama aşılama zamanı (ay)	4.4 (3-7.5)	4.3 (3-11)	4.3 (3-11)
Kan alınma zamanı (ay)	12 (7-18)	10.5 (6-24)	11.5 (6-24)
Son doz ile kan alınma arasında geçen süre (ay)	6.6 (1-9)	5.7 (1-6)	5.8 (1-14)

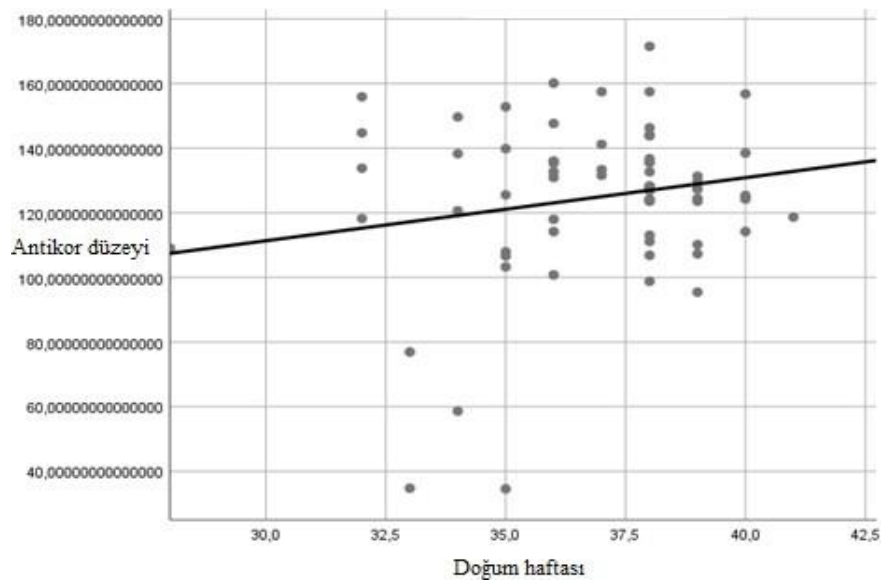
Çalışmada, olguların Anti-Men A,C,Y,W135 Ig G antikor düzeyleri değerlendirildiğinde, Anti-Men A,C,Y,W135 IgG antikor olguların tamamında pozitif (>10 IU/ml) saptandı (Şekil 5). Tüm olgular için Anti-meningokok antikorların geometrik ortalama konsantrasyonları 121.89 IU/ml idi. En düşük antikor düzeyi 34.53 IU/ml ölçülmüş olup en yüksek antikor düzeyi 171.49 IU/ml saptandı. En düşük 4 antikor yanıtının (34.53, 34.76, 58.62, 76,92 IU/ml) prematüre hastalara ait olduğu (doğum haftaları antikor düzeyi en düşük olandan yükseğe doğru sırası ile 35, 33, 34, 33 hafta) görüldü.

Anti-meningokok antikorların geometrik ortalama konsantrasyonları (GOK) preterm ve term hastalar için sırası ile 111.06 IU/ml ve 128.64 IU/ml bulundu. Her iki grubun antikor düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tablo 6'da preterm ve term olgularda Anti-meningokok antikorların geometrik ortalama konsantrasyonları özetlenmiştir. Şekil 5'de ise olguların doğum haftalarına göre antikor titreleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Preterm ve term bebeklerde anti-meningokok antikorların geometrik ortalama konsantrasyonları (GOK,IU/ml) ve % 95 güven aralıkları (CI)

	Preterm	Term	P
Anti-men ACWY	111.06	128.64	0.07
%95 CI	105.19-129.91	125.18-133.84	

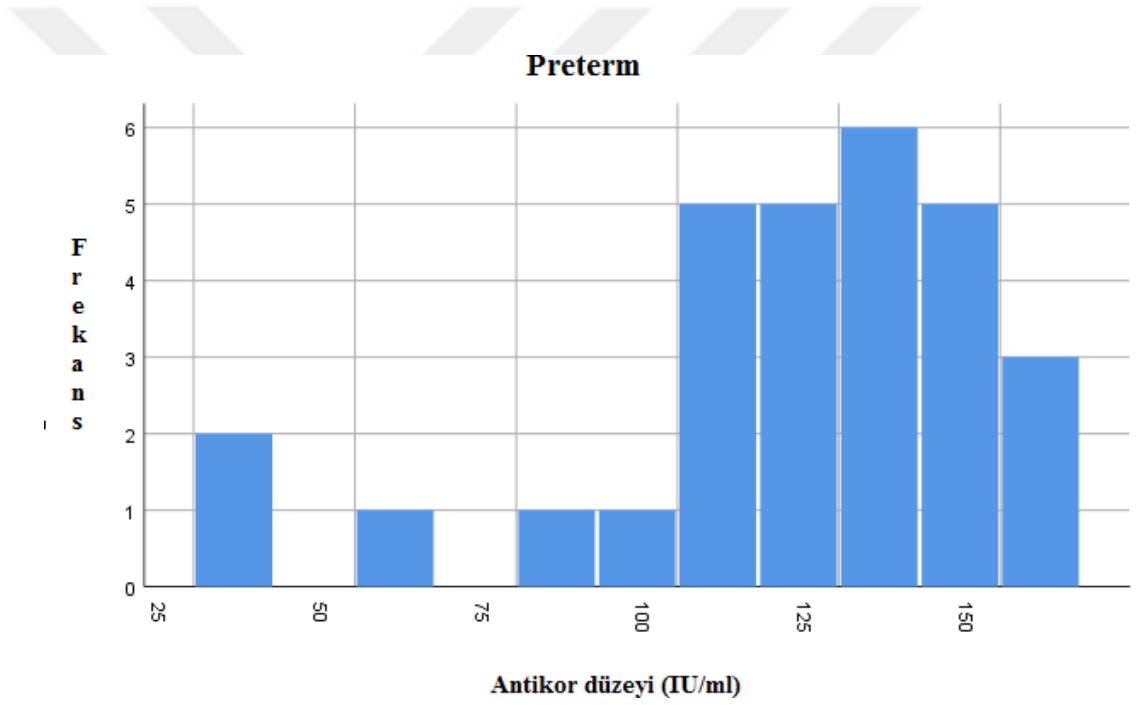
P< 0,05 İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır



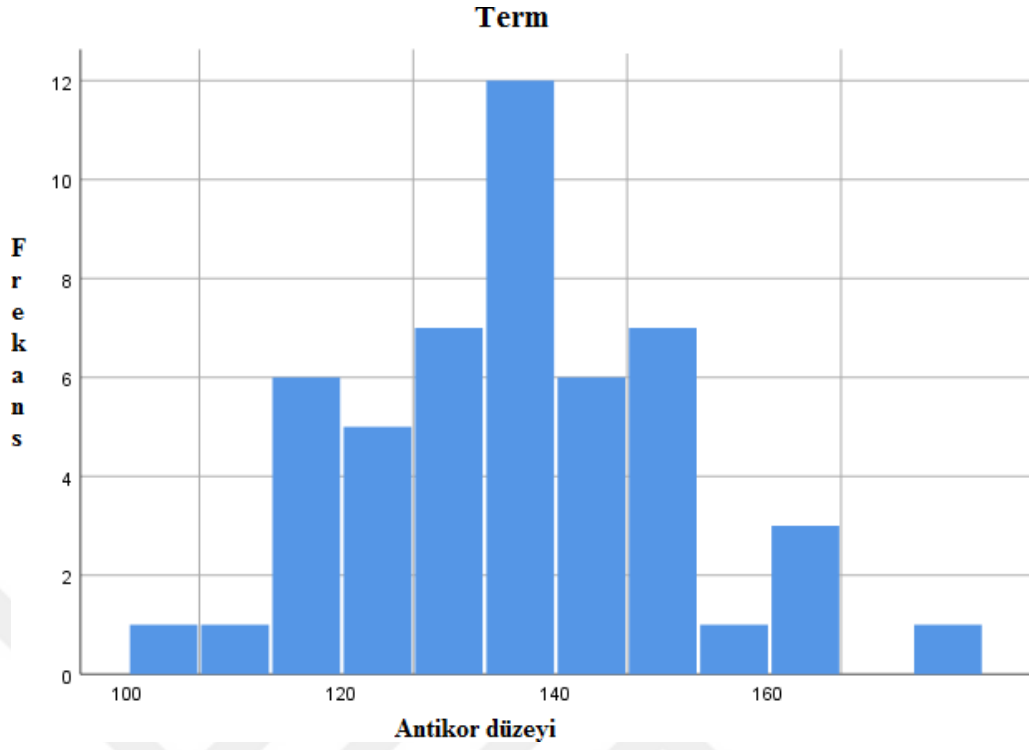
Şekil 5. Olguların doğum haftalarına göre antikor titreleri grafiği

Term olguların antikor düzeyleri grup içerisinde düzenli dağılmış olup 100 IU/ml 'nin altında değer bulunmamaktaydı. Ancak preterm olgular arasında antikor düzeyleri düzensiz dağılmış olup grup içerisinde 100 IU/ml nin altında ölçülen 4 değer bulunmaktaydı (Şekil 6, Şekil 7). Bu preterm olgulardan iki tanesini 33. haftada ikiz olarak doğmuş bebekler ve diğer ikisini 35 ve 34 haftada doğmuş olgular oluşturmaktaydı. Bu bebekler sezaryen ile doğmuş olup ek hastalıkları bulunmamaktaydı.

Tüm olgulara bakıldığında tekil ve çoğul gebeliklerden doğan bebekler arasında antikor yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.52$).



Şekil 6. Preterm doğmuş olan olguların antikor düzeyleri grafiği



Şekil . 7 Term doğmuş olan olguların antikor düzeyleri grafiği

Anti-meningokok antikorların GOK değerleri kızlarda 118.74 IU/ml ve erkeklerde ise 124.07 IU/ml bulundu. Her iki grubun GOK düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyete göre anti-meningokok antikorların geometrik ortalama konsantrasyonları (GOK IU/ml) ve %95 güven aralıkları (CI)

CİNSİYET			
	Kız	Erkek	p
Anti men ACWY	118.74	124.07	0.7
%95 CI	113.49-132.01	120.20-133.27	

P< 0,05 İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Anti-meningokok antikorların GOK değerleri vajinal yolla doğanlarda 127.54 IU/ml ve sezaryen ile doğanlarda ise 122.70 IU/ml bulundu. Her iki grubun GOK düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0.6$) (Tablo 8).

Tablo 8. Doğum şekline göre anti-meningokok antikorların geometrik ortalama konsantrasyonları (GOK IU/ml) ve %95 güven aralıkları (CI)

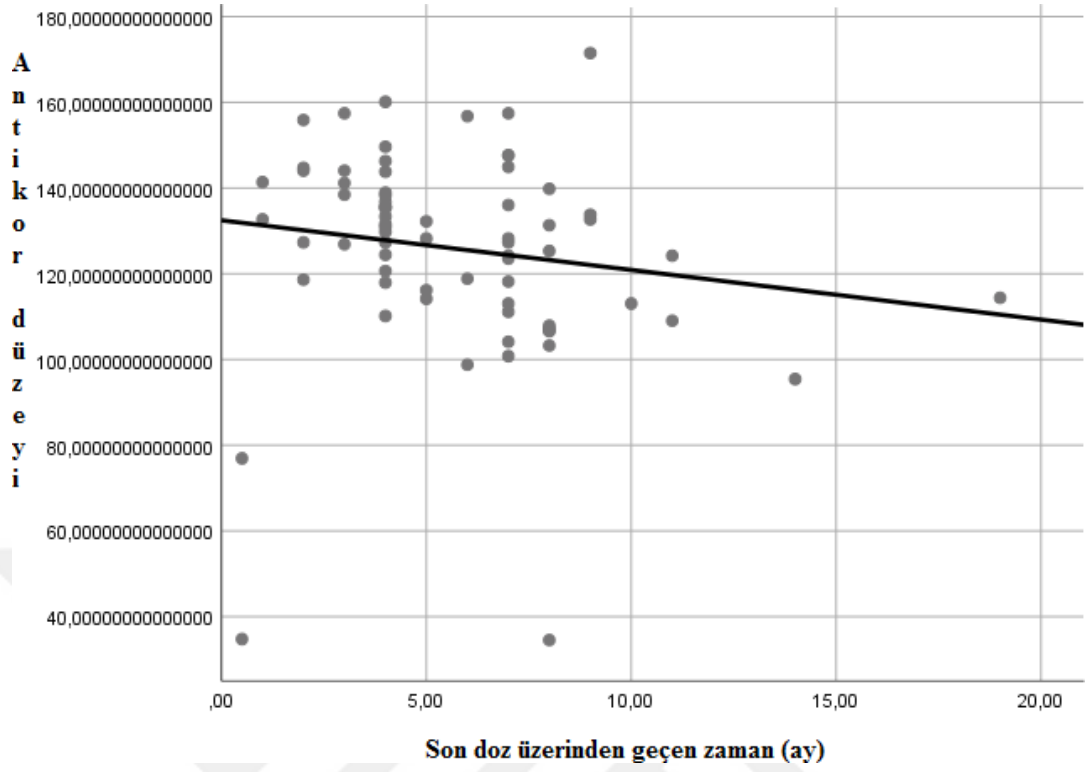
	DOĞUM ŞEKLİ		P
	NSVY	C/S	
Anti-men ACWY	127.54	122.70	0.6
%95 CI	119.77-136.87	118.32-110.66	

$P < 0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Anne yaşınnn antikor yanıtları üzerine etkisi Spearman korelasyon testi ile incelendi ve anne yaşınnn aşılama sonrası gelişen antikor yanıtlarını etkilemediği görüldü ($p=0.68$).

On üç olgu aşılama sırasında sadece meningokok ACYW135 suşlarına karşı aşılanırken, 50 olguya eş zamanlı olarak oral rotavirüs aşısı yapılmış, 3 olguya diğer ekstremiteden meningokok B suşu aşısı uygulanmıştı. On üç olguya üç aşı birden yapılmıştı. Olguların antikor düzeylerine bakıldığında sadece meningokok ACYW135 aşısı ile aşılananlar ile eş zamanlı olarak diğer aşıların uygulandığı olgular arasında antikor düzeyleri açısından bir fark saptanmadı ($p=0.51$).

Spearman korelasyon testi ile yapılan diğer bir karşılaştırmada olguların antikor düzeylerinin son aşı tarihi üzerinden geçen zaman arttıkça azaldığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.19$). Hastaların hiç birinde antikor yanıtı koruyucu düzeyin altında saptanmadı (Şekil 8).



Şekil 8. Son doz üzerinden geçen zaman -antikör düzeyi grafiği

Sadece Anti-Men A,C,Y.W,Y aşısı yapılan 13 olgu aşı yan etkisi açısından sorgulandığında term ve preterm olgular arasında sadece 1 adet term hastada aşı sonrası ateş bildirilmiştir. Preterm grupta herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Dört olgu Menectra ile aşılanmış olup antikör titrelerinin geometrik ortalaması 125.08 IU/ml bulunmuştur. Nimenrix ile aşılanan 75 olgunun antikör titrelerinin geometrik ortalaması 121.72 IU/ml görülmüştür. Örneklem sayısının az olması nedeni ile istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

5. TARTIŞMA

Beyni çevreleyen meninkslerin enfeksiyonu menenjit olarak tanımlanır. Enfeksiyon genellikle araknoid ve pia materde olup, leptomenenjit olarak da adlandırılmaktadır. Çocuklarda pnömokok ve son olarak da meningokok konjüge aşıların kullanılmaya başlanmasıyla bakteriyel menenjit daha az görülmektedir. Buna karşılık daha çok aseptik menenjit gözlenmekte ve en önemli etken olarak virüsler karşımıza çıkmaktadır. Endemik bölgelerde ise kene ısırığı ile ilişkili menenjitler (Lyme, riketsiyozlar gibi) önemini korumaktadır. Günümüzde de menenjit, çocukluk çağıının önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. En yüksek risk altındakiler 6-12 ay arasındaki süt çocukları olup, bildirilen olguların %90'ını 1 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklar oluşturmaktadır [92].

Meningokok hastalıklarından korunmada polisakkarid ve konjuge aşılar mevcut olup, polisakkarit aşılar iki yaşından küçük çocuklarda oluşturdıkları immün yanıt zayıf olduğundan kullanılmamaktadır. Günümüzde polisakkarid aşılar yerine konjuge aşıların kullanımı tercih edilmektedir. Konjuge aşı olarak günümüzde tek bileşenli serogrup C, tek bileşenli serogrup A, konjuge edildikleri protein farklılığı nedeniyle 3 çeşit dört bileşenli (A/C/Y/W) konjuge meningokok aşıları ve serogrup B için dış membran veziküllerinin (OMV) ve dış membran proteinlerinin kullanıldığı (4CMenB) aşılar kullanılmaktadır [93]. Ülkemizde meningokok aşısı rutin aşı takviminde yer almamaktadır. Meningokok enfeksiyonları, yüksek mortalitesi ve epidemilere yol açabilmesi nedeniyle en korkulan enfeksiyon hastalıklarının başında geldiği halde henüz aşılama konusunda yaygın bir uygulama yapılamamaktadır [94].

Günümüzde dünya çapında kullanılabilen dört bileşenli meningokok konjuge aşı formülasyonu mevcuttur. Hepsi MenA, MenC, MenW ve MenY'nin kapsüler polisakkaritlerini içerir, ancak taşıyıcı protein tiplerinde farklılıklar gösterirler. Bu aşılarından MenACWY-D (Menactra®, Sanofi Pasteur) difteri toksoidi(D) ile konjuge edilmektedir. MenACWY CRM (Menveo®, GSK) non toksik bir difteri proteini olan CRM proteini ile konjuge edilmektedir. MenACWY-TT aşısı da [Nimenrix® (Pfizer) MenQuadfi® (Sanofi)] tetanoz toksoidi (TT) ile konjuge edilmektedir [95].

MenACWY-D, ilk dört değerlikli meningokok konjuge aşısıdır. 2005'ten beri ABD'de ruhsatlandırılmıştır ve şu anda 9-23 aylık bebekler için iki doz olarak ve 2 ila 55 yaş arası bireyler için tek doz olarak onaylanmıştır. Adölesanların, aşılamadan üç yıl sonrasına kadar koruyucu antikor seviyeleri gösterilmiştir, ancak azalan antikor düzeyleri nedeniyle birincil aşılamadan beş yıl sonra MenACWY-D etkinliğinin azaldığı gözlemlenmiştir [95].

Farklı çalışmalarda, dört ila altı yıl önce bir doz aşılanmış olan adölesanlarda ve genç erişkinlerde tek bir rapel dozun uygulanması araştırılmış ve hiçbir güvenlik endişesi olmaksızın bağışıklık belleğine işaret eden güçlü hatırlatıcı yanıtlar gösterilmiştir [96]. Bir devam çalışmasında, antikor seviyeleri önemli ölçüde düşmüş olarak görülse de katılımcıların %81'inden fazlası, destekleyici dozdan dört yıl sonra bile bakterisidal antikor seviyelerini (hSBA $\geq$ 8) korumuştur [97]. Bizim çalışma grubumuzda da primer menenjit aşı dozları tamamlanmış ve rapel dozları henüz yapılmamış sağlıklı çocukların menenjit aşılara karşı oluşan antikor düzeyleri araştırıldı ve tüm olgularda antikor düzeyleri koruyucu seviyelerde (>10 IU/ml) saptandı.

ABD'de yapılan bir çalışmada MenACWY-CRM ile aşılanmış 2 aydan büyük bebeklerin, çocukların, ergenlerin ve 75 yaşına kadar olan yetişkinlerin çoğunda seroprotektif antikor titrelerine ulaşıldığı gösterilmiştir. MenACWY CRM'ye veya birlikte uygulanan aşılarla karşı bağışıklık yanıtı üzerinde klinik olarak anlamlı etkileşimler olmaksızın herhangi bir yaş grubunda tek başına veya diğer rutin aşılarla birlikte uygulanabildiği ve olumlu bir yarar-risk profiline sahip olduğu saptanmıştır. Antikor kalıcılığı, tüm yaş gruplarında aşılamadan sonra beş yıla kadar gösterilmiştir. Rapel doz yapılması ile bu sürenin uzatılabildiği bildirilmiştir [98].

ABD'de yapılan başka bir çalışmada MenACWY-D diğer aşılarla birlikte uygulanabilir, ancak birlikte uygulanan bazı aşılarda immünojenisitesi etkilenir denilmektedir. [99] Ancak bizim çalışmamızda MenACWY-D ve MenACWY-CRM ile aşılanmış hastalardan oluşan ortak bir grup incelenmiş olup 13 olgu aşılama sırasında sadece meningokok ACYW135 suşlarına karşı aşılanırken, 50 olguya eş zamanlı olarak oral rotavirüs aşısı yapılmış, 3 olguya diğer ekstremiteden meningokok B suşu aşısı uygulanmış ve 13 olguya üç aşı birden yapılmıştır. Olguların antikor düzeylerine bakıldığında sadece meningokok ACYW135 aşısı ile aşılananlar ile eş zamanlı olarak diğer aşılarda uygulandığı olgular arasında antikor düzeyleri açısından bir fark saptanmamıştır ($p=0.51$).

ABD'de 2-5 yaş arası çocukları kapsayan ve 2 doz MenACWY-CRM' nin tek doza üstünlüğünü araştıran bir çalışmada, son aşılama sonrası bir ay sonra, C ve Y serogruplarına karşı verilen antikor yanıtları karşılaştırılmıştır. Altı ila 10 yaşındaki çocuklarda iki dozun üstünlüğü sadece Y serogrupları için gösterilmiştir. Aynı çalışmada, aşılama sonrası bir yıl sonra antikor kalıcılığının iki ila beş yaş arası çocuklarda A ve C serogrupları için daha yüksek olduğu gösterilmiştir [100]. Bununla birlikte, aşılama sonrası beş yıl sonra her iki grupta da antikor kalıcılığını değerlendirirken bu farklılıkların artık mevcut olmadığı görülmüştür [101].

Bizim çalışmamızda 4 hasta Menectra®, geriye kalan 75 hasta Nimenrix® aşısı ile aşılanmış olup olguların antikor düzeyleri arasında fark görülmemiştir. Ancak Menectra ile aşılanan olgu sayısının azlığı nedeniyle kesin bir yorum yapmak mümkün değildir.

Prematüre bebeklerin, bir kısmı aşı ile önlenemez hastalıklar olan bulaşıcı hastalıklara yakalanma riski yüksektir. İmmün hafızanın gelişimi, çevresel antijenlere maruz kalma ile başlar ve prematüre bebeklerde de term bebekler kadar hızlıdır. Prematüre bebekler, gebelik yaşı ne olursa olsun 2 aylıkken aşılanmaya başlanılabilir [102].

Prematürelerde MenACWY-TT aşılarna karşı aşılama yanıtının incelendiği bir çalışmada primer aşılama sonrası antikor düzeyi, zamanında doğan bebeklere göre erken doğanlarda daha düşük bulunmuş iken, farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve 12 aylık antikor kalıcılığı erken ve zamanında doğmuş bebekler için eşit bulunmuştur[102].

Birleşik Krallık'ta Auckland ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Meningokokal grup C aşısının piyasaya sürölmesinin ardından meningokokal grup C hastalığının takibinde, bir yaşından küçük olup aşısı başarısız olan 21 olgudan ikisinin (%10) prematürite öyküsü olduğu saptanmıştır [103]. Bir çalışmada, erken doğmuş bebeklerin, rutin bebek aşılarının uygulanmasını takiben, zamanında doğan bebeklere göre yeterli yanıt ve eşdeğer koruyucu antikor titreleri oluşturduğu gösterilmiştir [104].

Çalışmamızın ana amacı prematüre bebeklerin Men A,C,Y,W aşılaması sonrası term bebekler kadar etkin antikor yanıtı verip veremediğini araştırmak idi. Bizim alışmamızda da en düşük antikor düzeyi bir prematüre olguda saptanmış olup 34.53 IU/ml idi. En yüksek antikor yanıtı ise 171.49 IU/ml olup term bir olguda gözlendi. Prematüre doğum öyküsü olan olguların ortalama antikor düzeyi 111.06 IU/ml ölçölürken term doğmuş olan olguların antikor düzeyi ortalaması 128.64 IU/ml saptandı. Prematüre olguların antikor düzeyi ortalaması term olgulardan düşük olmakla birlikte, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda, tüm doğum haftalarındaki çocuklarda, aşılama erken aylarda başlandığında dahi koruyucu düzeyde antikor yanıtlarının gelişebildiği göröldü.

Artan kanıtlar, cinsiyetin bağışıklığı etkilediğini ve cinsiyet farklılıklarının aşıların oluşturduğu bağışıklık yanıtını etkileyebileceğini göstermiştir. Genel olarak, dişiler daha güçlü bağışıklık sistemlerine sahiptir ve bu daha işlevsel antikorlardan oluşan daha yüksek antikor seviyelerine neden olur, aynı zamanda daha yüksek bir otoimmün hastalık geliştirme olasılığı da mevcuttur. Bu farklılıkların bazıları hormonal etkilerle ilişkilendirilebilir, ancak cinsiyetler arasında var olan hormonal farklılıkların ergenlik öncesi belirgin olmaması genetik/epigenetik farklılıklar gibi diğer humoral bağışıklığı etkileyebilecek ek faktörlere işaret eder [105].

Cinsiyet farklılıklarının bağışıklık tepkisi üzerindeki etkisini desteklemek için yapılan çalışmalara rağmen, çoğu aşı çalışması verilerini cinsiyete göre sınıflandırmakta başarısız olmaktadır. Bu araştırmalarda temsil edilen kadınların daha düşük oranda olması ve cinsiyet farklılıklarına ilişkin kapsamlı bir meta analizin olmaması, cinsiyetten etkilenen farklılıkların yanı sıra bu farklılıkların mekanik temellerinin daha fazla araştırılmasını zorlaştırmaktadır. Sınırlı grup büyüklüğü, hata oranları ve yan etkilerin raporlanması ve diyet değişiklikleri nedeniyle yeterli istatistiksel gücün olmaması bu alandaki araştırmaları daha da zorlaştırmaktadır [106].

Yapılan çalışmalarda meningokok aşılarının cinsiyete özgü antikor yanıtlarına ilişkin mevcut yayınlanmış veriler, erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıklar göstermemektedir [107]. Bizim çalışmamızda da anti-meningokok antikorların geometrik ortalama konsantrasyonları kızlarda 118.74 IU/ml ve erkeklerde ise 124.07 IU/ml bulunmuştur ve cinsiyete göre istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p= 0.07$).

Çalışmamızın kısıtlılıklarının başında örneklem sayımızın az olması gelmektedir. Çalışmamıza dahil edilen olgular ebeveynlerin onam vermesini kolaylaştırmak amacı ile, rutin sağlam çocuk kontrolleri sırasında takip eden doktoru tarafından kontrol amaçlı rutin kanları istenen ve primer meningokok aşı dozları tamamlanmış hastalardan oluşturuldu. Bütçe kısıtlılığı nedeni ile olgu sayısı 80 kişi ile sınırlandırıldı. Örneklem sayımızın azlığı nedeniyle prematüre olgu grubumuz içinde doğum haftası ve doğum kilosu açısından subgruplar oluşturulamadı ve subgrup analizleri yapılamadı.

6. SONUÇ

1. Prematüre doğan çocuklarla term doğan çocukların rapel öncesi antikor düzeyleri arasında fark yoktur.
2. Meningokok aşılması yönünden prematüre bebekler de takvim yaşlarına göre term bebeklerle aynı rutin aşılama takvimine dahil edilebilir.
3. Anne yaşının aşılama sonrası gelişen antikor yanıtları üzerine etkisi yoktur.
4. Meningokok aşılması ile birlikte yapılan farklı aşı (Rotarix®, Bexero®) uygulamaları antikor yanıtını etkilemez.
5. Kız ve erkek cinsiyetler arasında aşılama sonrası gelişen antikor yanıtı açısından fark yoktur.
6. Antikor düzeyleri aşılama sonrası geçen zamanla azalmaktadır. Ancak ilk 24 ayda koruyucu düzeyin altına inmemektedir.
7. Daha geniş prematüre olgu grupları ile yapılacak olan çalışmalar çok düşük doğum ağırlıklı prematüre olgularda da aşı yanıtının incelenmesine olanak sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Roupael N.G., Stephens D.S., Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. Meth Mol Biol 2012; 799: 1-20. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-346-2_1
2. T.C Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Ölüm İstatistikleri. Ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı (27/04/2017), 2009-2016. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59: 273.
4. Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, et al. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. Expert Rev Vaccines. 2018 ;17(10): 865-880.
5. Chacón-Cruz E. Meningococcal Disease. Journal of Infectious Diseases & Therapy. 2015; 3 doi: 10.4172/2332-0877.1000235.
6. Apicella M.A., Neisseria meningitidis, Principles and Practise of Infectious Diseases. 2009; 2498.
7. Christensen H., May M., Bowen L., et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010; 10(12): 853-61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6
8. Sadarangani M., Pollard A.J., Serogroup B meningococcal vaccines; an unfinished story. The Lancet Infectious Diseases, 2010. 10(2): 112-124.

9. Hoang L., Thomas Eva T., Shaun T., et al. Rapid and fatal meningococcal disease due to a strain of neisseria meningitidis containing the capsule null locus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005; 40. 38-42. doi: 10.1086/427875.
10. Johswich K. O., Zhou J., Law D. K., et al. Invasive potential of nonencapsulated disease isolates of *Neisseria meningitidis*. *Infection and immunity*. 2012; 80(7), 2346–2353. doi: 10.1128/IAI.00293-12
11. Harrison, L.H., Trotter C.L., Ramsay M.E., Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009. 27: 51- 63.
12. MacLennan J.M., Kafatos G., Neal K., et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis*, 2006. 12: 950–957.
13. Yazdankhah S.P., Kriz P., Tzanakaki G., et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004. 42(11): 5146-5153.
14. Ala'Aldeen D., Neal K.R., Ait-Tahar K., et al., Dynamics of meningococcal long-term carriage among university students and their implications for mass vaccination. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000. 38(6): 2311-2316.
15. Christensen, H., May, M., Bowen, L., et al. Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2010. 10: 853–861.
16. Halperin, S.A., Bettinger J.A., Greenwood B., et al., The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2012. 30: 26-36.

17. World Health Organisation, Outbreak news. Meningococcal disease, African meningitis belt. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009. 84(15): 117-8.
18. World Health Organization, Meningococcal Disease Fact Sheet. 2012:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>.
19. Ceyhan M., Yildirim I., Balmer P., et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008. 14: 1089–1096. doi: 10.3201/eid1407.070938.
20. Ceyhan M., Gürler N., Ozsurekci Y., et al. Meningitis caused by *Neisseria Meningitidis*, *Hemophilus Influenzae* Type B and *Streptococcus Pneumoniae* during 2005-2012 in Turkey. A multicenter prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014.10(9): 2706-2712. doi: 10.4161/hv.29678.
21. Tekin R.T., Dinleyici E.C., Ceyhan M., et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey. *Hum Vaccin Immunother* 2017. 13: 1182-1189. doi: 10.1080/21645515.2016.1268304.
22. Cohn A.C., Harrison L.H. Meningococcal vaccines: current issues and future strategies. *Drugs*. 2013. 73(11): 1147-1155. doi: 10.1007/s40265-013-0079-2.
23. Pajon R., Fergus A.M., Koeberling O., et al. Meningococcal factor H binding proteins in epidemic strains from Africa: implications for vaccine development. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011. 5(9): 1302. doi: 10.1371/journal.pntd.0001302.
24. Okoko B.J., Idoko O.T., Adegbola R.A. Prospects and challenges with introduction of a mono-valent meningococcal conjugate vaccine in Africa. *Vaccine*. 2009. 23: 2023-2029. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.11.092.

25. Mbow M.L., De Gregorio E., Valiante N.M., et al. New adjuvants for human vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2010. 22: 411-416. doi: 10.1016/j.coi.2010.04.004.
26. World Health Organization, Meningococcal Disease: situation in the African Meningitis Belt. 2012 23/03/2012. http://www.who.int/csr/don/2012_03_23/en/index.html.
27. Read R.C., Baxter D., Chadwick D.R., et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet.* 2014. 384: 2123-2131. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60842-4.
28. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch Dis Child.* 2012. 97(11): 993-998. doi: 10.1136/archdischild-2012-302036.
29. Koeberling O., Ispasanie E., Hauser J., et al. A broadly-protective vaccine against meningococcal disease in sub-Saharan Africa based on generalized modules for membrane antigens (GMMA). *Vaccine.* 2014. 32(23): 2688-2695. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.068.
30. Koeberling O., Delany I., Granoff D.M. 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. *Clin Vaccine Immunol.* 2011. 18(5): 736-742. doi:10.1128/CVI.00542-10.
31. Pajon R., Fergus A.M., Granoff D.M. Mutant native outer membrane vesicles combined with a serogroup a polysaccharide conjugate vaccine for prevention of meningococcal epidemics in Africa. *PLoS One.* 2013. 8(6): 66536. doi: 10.1371/journal.pone.0066536.

32. Wang X., Cohn A., Comanducci M., et al. Prevalence and genetic diversity of candidate vaccine antigens among invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the United States. *Vaccine*. 2011. 29: 4739-4744. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.092.
33. Zollinger W.D., Donets M.A., Schmiel D.H., et al. Design and evaluation in mice of a broadly protective meningococcal group B native outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine*. 2010.28(31). 5057-5067. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.05.006.
34. Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*. 2001. 19: 1327-1346. doi: 10.1016/s0264-410x(00)00333-9.
35. Kasper D.L., Longo D., Fauci A., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18 ed. Vol. 8. 2011, New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division.
36. Qiu F., Liang C.L., Liu H., et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?. *Oncotarget*. 2017. 8(1): 268-284. doi:10.18632/oncotarget.13613.
37. Dale A.P., Read R.C. Genetic susceptibility to meningococcal infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013. 11: 187-199. doi: 10.1586/eri.12.161.
38. Oliver K.J., Reddin K.M., Bracegirdle P., et al. *Neisseria lactamica* protects against experimental meningococcal infection. *Infect Immun*. 2002. 70(7): 3621-3626. doi:10.1128/IAI.70.7.3621-3626.2002.
39. Vidarsson G., Pol W.L., Elsen J.M., et al. Activity of human IgG and IgA subclasses in immune defense against *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J Immunol*. 2001. 166(10): 6250-6256. doi: 10.4049/jimmunol.166.10.6250.

40. Nurkka A., MacLennan J., Jääntti V., et al. Salivary antibody response to vaccination with meningococcal A/C polysaccharide vaccine in previously vaccinated and unvaccinated Gambian children. *Vaccine*. 2000. 15. 547-556. doi: 10.1016/s0264-410x(00)00180-8.
41. Zhang Q., Choo S., Everard J., et al. Mucosal immune responses to meningococcal group C conjugate and group A and C polysaccharide vaccines in adolescents. *Infect Immun*. 2000. 68(5): 2692-2697. doi: 10.1128/IAI.68.5.2692-2697.2000.
42. Maiden M.C., Frosch M. Can we, should we, eradicate the meningococcus?. *Vaccine*. 2012. 30 Suppl 2(6): 52-56. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.068.
43. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch Dis Child*. 2012. 97(11): 993-998. doi: 10.1136/archdischild-2012-302036.
44. Poland G.A. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2010. 50 Suppl 2: 45-53. doi: 10.1086/648964.
45. Chang Q., Tzeng Y.L., Stephens D.S. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin Epidemiol*. 2012. 4: 237-245. doi: 10.2147/CLEP.S28410.
46. Dull P.M., McIntosh E.D. Meningococcal vaccine development from glycoconjugates against MenACWY to proteins against MenB- potential for broad protection against meningococcal disease. *Vaccine*. 2012. 30: 18-25. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.062.
47. Cramer J.P., Wilder-Smith A. Meningococcal disease in travelers: update on vaccine options. *Curr Opin Infect Dis*. 2012. 25(5): 507-517. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283574c06.

48. Micoli F., Romano M.R., Tontini M., et al. Development of a glycoconjugate vaccine to prevent meningitis in Africa caused by meningococcal serogroup X. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013. 110(47):19077-19082. doi: 10.1073/pnas.1314476110.
49. Assaf-Casals A., Dbaibo G. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT, Nimenrix™): A review of its immunogenicity, safety, co-administration, and antibody persistence. *Hum Vaccin Immunother*. 2016. 12(7): 1825-1837. doi: 10.1080/21645515.2016.1143157.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June-July 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005. 54(40): 1023-1025.
51. Dull P.M., McIntosh E.D. Meningococcal vaccine development from glycoconjugates against MenACWY to proteins against MenB--potential for broad protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2012. 30. 18-25. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.062.
52. Novartis media release. FDA expands age indication for Menveo®, first and only quadrivalent meningococcal vaccine for infants as young as 2 months of age. http://www.novartisvaccines.com/newsroom/mediareleases/2013/US_Menveo_Infant_FDA_Approval_Press_Release_US.pdf.
53. Snape M.D., Perrett K.P., Ford K.J., et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008. 299(2): 173-184. doi: 10.1001/jama.2007.29-c.

54. Klein N.P., Reisinger K.S., Johnston W., et al. Safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine given concomitantly with routine vaccinations in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 64-71. doi: 10.1097/INF.0b013e31823dce5c.
55. Halperin S.A., Gupta A., Jeanfreau R., et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine*. 2010. 28(50):7865-7872. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.09.092.
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010. 59: 273.
57. Croxtall J.D., Dhillon S. Meningococcal quadrivalent (serogroups A, C, W-135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine (Nimenrix). *Drugs* 2012. 72: 2407-2430. doi: 10.2165/11209580-000000000-00000
58. Trotter C.L., Lingani C., Fernandez K., et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010-15: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2017. 17: 867.
59. Yaro S., Lafourcade B.M., Ouangraoua S., et al. Antibody Persistence at the Population Level 5 Years After Mass Vaccination With Meningococcal Serogroup A Conjugate Vaccine (PsA-TT) in Burkina Faso: Need for a Booster Campaign? *Clin Infect Dis* 2019. 68: 435.
60. Granoff D.M. Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis*. 2010. 50: 54–65.

61. Dull P.M., McIntosh E.D. Meningococcal vaccine development-- from glycoconjugates against MenACWY to proteins against MenB- potential for broad protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2012. 30 (Suppl 2): 18-25. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.062.
62. Holst J., Oster P., Arnold R., et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccin Immunother*. 2013. 9: 1241–1253.
63. Caron F., du Chatelet I.P., Leroy J.P., et al. From tailor made to ready to wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infect Dis*. 2011. 11: 455–463.
64. Crum-Cianflone N., Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infectious Diseases and Therapy*. 2016. 5: 89–112.
65. https://gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Bexsero/pdf/BEXSERO.PDF.
66. Kim D.K., Riley L.E., Harriman K.H. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. *Ann Intern Med*. 2017. 166-209. <https://doi.org/10.7326/M16-2936>.
67. Kara M., Somer A. Meningococcal vaccines. *The Journal of Child*. 2019. 19(2): 51-59 ,doi: 10.5222/j.child.2019.40427
68. Gossger N., Snape M.D., Yu L.M., et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012. 307: 573-582. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.85>.

69. McNamara L.A., Mbaeyi S. First immunogenicity data for the UK serogroup B meningococcal vaccination schedule in infants. *Lancet Infect Dis.* 2021. 21: 586-587. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30690-3.
70. Miller E., Salisbury D., Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine.* 2001. 20: 58-67. doi: 10.1016/s0264-410x(01)00299-7.
71. Maiden M.C., Ibarz-Pavón A.B., Urwin R., et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis.* 2008. 197: 737-743. doi: 10.1086/527401.
72. Ramsay M.E., Andrews N.J., Trotter C.L., et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ.* 2003. 326: 365-366. doi: 10.1136/bmj.326.7385.365.
73. Trotter C.L., Andrews N.J., Kaczmarski E.B., et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004. 364: 365-367. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16725-1.
74. Tan L.K., Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med.* 2010. 362: 1511-1520. doi: 10.1056/NEJMr0906357.
75. Kara M.,Somer A. Meningokok aşıları. *Çocuk dergisi* 2019. 19(2) :51-59. doi: 10.5222/j.child.2019.40427

76. Cohn A.C., MacNeil J.R., Clark T.A., et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2013. 62 :1-28.
77. Freedman M.S., Hunter P., Ault K., et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. 69: 133-135. doi: 10.15585/mmwr.mm6905a4.
78. Folaranmi T., Rubin L., Martin S.W., et al, Centers for Disease Control (CDC). Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015. 64: 608-612.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Serogroup B meningococcal vaccine and outbreaks.
<http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/vaccine-serogroupB.html>
80. MacNeil J.R., Rubin L., Folaranmi T., et al. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015. 64: 1171-1176. doi: 10.15585/mmwr.mm6441a3.
81. Pollard A.J., Riordan A., Ramsay M. Group B meningococcal vaccine: recommendations for UK use. Lancet. 2014. 383: 1103-1104. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60226-9.

82. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/meningococcal/en/ (13.10 2017).
83. Slack M.H., Thwaites R.J. Timing of immunisation of premature infants on the neonatal unit and after discharge to the community. *Commun Dis Public Health*. 2000. 3 :303-304.
84. Berrington J.E., Barge D., Fenton A.C., et al. Lymphocyte subsets in term and significantly preterm UK infants in the first year of life analysed by single platform flow cytometry. *Clin Exp Immunol*. 2005. 140: 289-292. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02767.
85. Bauer K., Zemlin M., Hummel M., et al. Diversification of Ig heavy chain genes in human preterm neonates prematurely exposed to environmental antigens. *J Immunol*. 2002. 169: 1349-56. doi: 10.4049/jimmunol.169.3.1349.
86. Slack M.H., Schapira D., Thwaites R.J., et al. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004. 89: 57-60. doi: 10.1136/fn.89.1.F57.
87. Clarke P., Robinson M.J., Ahmad I., et al. Response of steroid-treated former preterm infants to a single dose of meningococcal C conjugate vaccine. *Vaccine*. 2006. 24: 3273-3278. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.01.027.
88. Slack M.H., Schapira D., Thwaites R.J., et al. Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J Infect Dis*. 2001. 184: 1617-20. doi: 10.1086/324666.

89. Pfister R.E., Aeschbach V., Niksic-Stuber V., et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr*. 2004. 145: 58-66. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.04.006.
90. Robinson M.J., Heal C., Gardener E., et al. Antibody response to diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants who receive dexamethasone for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2004. 113: 733-737. doi: 10.1542/peds.113.4.733.
91. Schulzke S., Heininger U., Lücking-Famira M., et al. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr*. 2005. 164: 432-435. doi: 10.1007/s00431-005-1674-3.
92. Thigpen M.C., Whitney C.G., Messonnier N.E., et al. Emerging Infections Programs Network. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011. 364: 2016-2025. doi: 10.1056/NEJMoa1005384.
93. Çelebi S. Prevention of bacterial meningitis. *J Pediatr Inf* 2014. 8: 33-39
94. Kara SS, Tezer H. Polisakkarit meningokok aşıları. Meningokok enfeksiyonları. Tanı, tedavi ve Korunma. Ceyhan M (ed). 1. Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi, 2013: 114-121.
95. Cohn A.C., MacNeil J.R., Clark T.A., et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013. 62: 1-28.

96. Robertson C.A., Greenberg D.P., Hedrick J., et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Vaccine*. 2016. 34: 5273-5278. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.09.003.
97. Robertson C.A., Hedrick J., Bassily E., et al. Persistence of bactericidal antibodies 4 years after a booster dose of quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine (MenACWY-D). *Vaccine*. 2019. 37: 1016-1020. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.008.
98. Keshavan P., Pellegrini M., Vadivelu-Pechai K., et al. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2018. 17: 865-880. doi: 10.1080/14760584.2018.1521280.
99. Presa J., Findlow J., Vojcic J., et al. Epidemiologic Trends, Global Shifts in Meningococcal Vaccination Guidelines, and Data Supporting the Use of MenACWY-TT Vaccine: A Review. *Infect Dis Ther*. 2019. 8: 307-333. doi: 10.1007/s40121-019-0254-1.
100. Johnston W., Essink B., Kirstein J., et al. Comparative Assessment of a Single Dose and a 2-dose Vaccination Series of a Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine (MenACWY-CRM) in Children 2-10 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2016. 35: 19-27. doi: 10.1097/INF.0000000000000931.
101. Block S.L., Christensen S., Verma B., et al. Antibody persistence 5 years after vaccination at 2 to 10 years of age with Quadrivalent MenACWY-CRM conjugate vaccine, and responses to a booster vaccination. *Vaccine*. 2015. 33: 2175-2182. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.049.

102. Gaudelus J, Lefèvre-Akriche S, Roumegoux C, et al. Vaccination du prématuré [Immunization of the preterm infant]. *Arch Pediatr*. 2007. 14: 24-30. French. doi: 10.1016/s0929-693x(07)80007-8.
103. Auckland C., Gray S., Borrow R., et al. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2006. 194: 1745-1752. doi: 10.1086/509619.
104. Saari T.N. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 2003. 112: 193-198. doi: 10.1542/peds.112.1.193.
105. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Jacobson R.M. Personalized vaccines: the emerging field of vaccinomics. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 . 8: 1659-1667. doi: 10.1517/14712598.8.11.1659.
106. Voysey M., Barker C.I., Snape M.D., et al. Sex-dependent immune responses to infant vaccination: an individual participant data meta-analysis of antibody and memory B cells. *Vaccine*. 2016. 34: 1657-1664. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.036.
107. Borrow R., Joseph H., Andrews N., et al. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. *Vaccine*. 2000. 19: 1129-1132. doi: 10.1016/s0264-410x(00)00317-0.

8. EKLER

8.1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

PREMATÜRE VE TERM DOĞAN ÇOCUKLARDA MENENJİT AŞILAMASI SONRASI
ANTİKOR YANITI DEĞERLENDİRMESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR
FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Menenjit aşısı ile sağlanan bağışıklığın çocukların doğum haftası, doğum kilosu ve seçilen aşılama takvimi ile ilişkili olup olmadığının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için en az 2 doz menenjit aşısı olmuş ve 2ay-18 yaş arasında olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Kan alımı işlemi sırasında 1 tüp(biyokimya) fazladan kan alınarak antikor titresi ölçülecektir.

İşlem öncesinde çocuğunuza bu araştırma hakkında anlayacağı şekilde bilgilendirme yapılacak ve araştırmaya katılımı için rızası alınacaktır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 160'dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 yıldır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada aşıların hastanın doğum haftası ve kilosuna göre en yüksek verimle kullanılabileceği aşılama takviminin elde edilmesi amaçlanmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

KAN ÖRNEKLERİNİN SAKLANMASI

Alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan kan örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

() Kan örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.

() Kan örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim biliyorum. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kendi rızamla kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI-SOYADI		
ADRESİ- TEL.		
TARİH		
ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE ARAŞTIRMA HAKKINDA BİLGİLENDİRMEYİ YAPAN YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI-SOYADI		
TARİH		
VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI -SOYADI		
TEL. & FAKS		
TARİH		
RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR (GEREKTİĞİ DURUMLARDA) TANIK OLAN KİŞİNİN		İMZASI
ADI -SOYADI		
TARİH		

8.2 Çocuk Rıza Formu

PREMATÜRE VE TERM DOĞAN ÇOCUKLARDA MENENJİT AŞILAMASI SONRASI ANTİKOR YANITI DEĞERLENDİRMESİ ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr Gözde TANIŞ menenjit aşısı olmuş vaktinden erken doğan ve vaktinde doğmuş olan hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalarda menenjit aşılması sonrası oluşan bağışıklık yanıtının doğum haftaları ve kilolarıyla ilişkili olup olmadığını öğrenmektir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Dr Tuğba Erener Ercan ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senden 1 tüp fazladan kan alacağız. Kan alınırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi aşı olmuş olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez.

Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştıracının adı, soyadı, ünvanı:

Adres :

Tel:

İmza:

Tarih:

8.3. Tez Anketi

‘PREMATÜRE VE TERM DOĞAN ÇOCUKLARDA MENENJİT AŞILAMASI SONRASI ANTİKOR YANITI DEĞERLENDİRMESİ’ ÇALIŞMA ANKETİ			
KATILIMCI NUMARASI			
TARİH			
DOĞUM HAFTASI			
DOĞUM KİLOSU			
DOĞUM TARİHİ			
YAŞ			
KİLO			
MEN acwy AŞI ADI	Menactra	Menveo	Nimenrix
DOZ SAYISI			
1.DOZ TARİHİ/YAŞ			
2.DOZ/YAŞ			
3.DOZ/YAŞ			
BİRLİKTE YAPILAN AŞILAR			
KARDEŞ SAYISI			
ANNE YAŞI			

8.4 TABLOLAR

8.4.1 Çalışmaya katılan çocukların demografik özellikleri

No	Cins	Fetüs sayısı	Doğum şekli	Doğum Haftası	Doğum kilosu	Yaş (ay)	Kilo	Anne yaşı
1	k	1	cs	38	2150	18	11200	30
2	e	1	nsvd	38	3300	8	8700	
4	e	1	cs	38	2780	13	9200	32
5	k	1	cs	38	4230	9	9500	33
7	k	1	nsvd	39	3535	9	10600	
8	e	1	cs	38	2560	9	6705	32
10	e	1	nsvd	39	2725	12	10650	32
12	e	1	cs	36	2990	12	10400	
14	e	1	cs	40	3070	12	10860	
18	e	1	cs	38	3150	12	13340	26
22	e	1	cs	38	3590	12	9255	35
31	e	1	cs	38	3020	12		
32	e	1	cs	38	3400	10	9250	35
33	e	1	cs	36	1345	17	9980	38
35	e	1	cs	40	1710	12	10700	43
36	k	2	cs	38	1920	10	8585	27
37	k	2	cs	34	2300	10	9280	27
42	e	1	cs	34		24	12950	
43	k	1	cs	38	3190	12	11867	39
45	e	1	cs	39	1985	7	8355	29
46	k	1	nsvd	35	3220	12	8800	28
48	e	1	cs	35	3170	9	12260	31
50	e	1	cs	35	4070	6	9720	34
52	k	1	cs	36	2770	12	8650	29
53	k	1	nsvd	36	3500	19	12500	37
54	e	1	cs	38	2900	15	11750	
62	k	2	cs	34	2490	8	8340	39
63	e	2	cs	32	2390	8	8100	39
64	e	2	cs	38	2190	13	9830	30
65	k	2	cs	38	2775	13	8660	30
66	e	1	nsvd	39	2930	10	9500	29
69	e	1	cs	34	3010	13	10280	32
77	e	1	cs	40	4430	7	9300	25
80	k	1	cs	38	1650	9	6525	39
85	e	1	cs	36	1180	7	7285	33
86	e	1	cs	36	2650	9	8425	34
90	k	1	cs	38	2810	13	9450	34

93	k	1	nsvd	38	3260	12	14500	
96	e	1	cs	38	3330	13	11400	
98	k	1	cs	38	2480	12	9500	28
108	k	1	cs	38	3510	15	11000	30
110	e	1	nsvd	40	3380	12	10600	34
115	e	1	cs	38	3120	12	10575	29
119	e	1	cs	38	3200	12	7820	32
121	k	1	nsvd	39	3510	9	8840	35
124	e	1	cs	38	3380	9	9080	29
126	e	2	cs	32	2260	9	10020	32
127	e	2	cs	37	2930	9	10355	32
128	k	1	cs	41	3680	12	9900	
131	k	1	cs	39	3200	13	9700	39
133	k	1	cs	36	1475	23	11600	27
134	k	1	cs	36	2620	12	9375	30
135	k	1	cs	37	2310	12	10000	33
142	e	1	cs	37	3280	12	10400	
143	e	1	cs	38	2235	14	11610	37
144	e	1	nsvd	39	2040	9	9510	32
145	e	1	cs	36	4030	12	12000	
147	e	1	cs	39	2970	12	9340	38
148	e	1	cs	38	2790	10	9265	32
153	k	1	nsvd	39	3340	9	9575	
154	e	3	cs	32	1860	13		
155	e	3	cs	35	2160	13		
156	e	3	cs	38	2015	13		
159	k	1	cs	33	3340	13	8350	32
160	e	1	cs	33	3700	13	13200	35
161	e	2	cs	32	2440	9	10610	41
162	k	2	cs	28	2315	9	9505	41
165	e	1	cs	40	2614	12	10800	30
166	e	1	cs	38	2800	12	11200	
172	k	2	cs	38	2200	13	11500	
174	k	1	cs	38	4040	9	9810	26
175	k	1	cs	35	3280	8	9535	37
176	e	1	cs	35	3250	9	8185	33
177	e	1	cs	38	2959	9	8385	30
178	k	1	nsvd	38	3760	8	8240	
179	k	1	nsvd	37	2670	14	10170	41
180	k	1	cs	38	2970	9	7610	38
182	k	1	cs	38	3350	12	10100	42
183	e	1	cs	35	3330	9	9085	36

Nsvd: Normal spontan vajinal doğum, Cs:Sezeryan

8.4.2 Katılımcıların aşılama durumları

No	Aşı Adı	1.Doğ		Birlikte Yapılan Aşı	Son Doğ Sonrası Geçen Süre
		Ayı	2.Doğ Ayı		
1	Menectra	9		Yok	9
2	Nimenrix	3	6	Rotarix	2
4	Nimenrix	2	4	Rotarix	9
5	Nimenrix	3	5	Rotarix Bexero	4
7	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
8	Nimenrix	3	5	Rotarix Beksero	4
10	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
12	Nimenrix	3	5	Yok	7
14	Nimenrix	2	4	Yok	8
18	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
22	Nimenrix	2	4	Rotarix	8
31	Nimenrix	5	11	Yok	1
32	Nimenrix	2	4	Rotarix	6
33	Nimenrix	4	6	Rotarix	11
35	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
36	Nimenrix	5	9	Bexero	1
37	Nimenrix	5	9	Bexero	1
42	Nimenrix	5	10	Yok	14
43	Nimenrix	3	4	Rotarix	8
45	Nimenrix	3	5	Rotarix	2
46	Nimenrix	3	8	Rotarix	4
48	Nimenrix	4	6	Rotarix Bexero	3
50	Nimenrix	2	4	Rotarix	2
52	Nimenrix	3	8	Rotarix	4
53	Nimenrix	3	5	Rotarix	14
54	Nimenrix	3	5	Rotarix	10
62	Nimenrix	3	5	Rotarix	3
63	Nimenrix	3	5	Rotarix	3
64	Nimenrix	3	6	Rotarix Bexero	7
65	Nimenrix	3	6	Rotarix Bexero	7
66	Nimenrix	3	5	Yok	5
69	Nimenrix	3	6	Rotarix	7
77	Nimenrix	3	5	Rotarix	2
80	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
85	Nimenrix	3	5	Rotarix	2
86	Nimenrix	3	5	Rotarix Bexero	4
90	Menectra	9		Yok	4

93	Nimenrix	5	7	Yok	5
96	Nimenrix	5	7	Rotarix	6
98	Nimenrix	5	11	Rotarix	1
108	Nimenrix	2	4	Rotarix	11
110	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
115	Nimenrix	3	5	Rotarix Bexero	7
119	Nimenrix	4	6	Bexero	6
121	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
124	Nimenrix	4	8	Rotarix Bexero	1
126	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
127	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
128	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
131	Nimenrix	3	5	Rotarix	8
133	Nimenrix	3	5	Rotarix	18
134	Nimenrix	2	4	Rotarix	8
135	Menectra	9		Yok	3
142	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
143	Nimenrix	3	5	Rotarix Bexero	9
144	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
145	Nimenrix	3	5	Rotarix	5
147	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
148	Nimenrix	4	6	Rotarix	4
153	Nimenrix	2	4	Rotarix	5
154	Nimenrix	3	5	Rotarix Bexero	8
155	Nimenrix	3	5	Rotarix Bexero	8
156	Nimenrix	3	5	Rotarix Bexero	8
159	Nimenrix	3	5	Rotarix	8
160	Menectra	10		Yok	3
161	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
162	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
165	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
166	Nimenrix	2	5	Yok	7
172	Nimenrix	3	6	Rotarix	7
174	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
175	Nimenrix	3	5	Yok	3
176	Nimenrix	3	5	Rotarix Bexero	4
177	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
178	Nimenrix	3	5	Yok	3
179	Nimenrix	3	5	Rotarix	9
180	Nimenrix	3	5	Rotarix	4
182	Nimenrix	3	5	Rotarix	7
183	Nimenrix	3	5	Rotarix	4