



Meningokok Aşıları

Dr. lden ESER KARLIDAĒ

TARİHÇE

- İlk meningokok benzeri hastalık raporları 16. yy da
- Ancak klinik tablo ayrıntılı olarak 1805 Cenova salgını ile
- 18. yy sonlarında etken üretilmiş ve sağlıklı kişilerde taşıyıcılık
- 1909'da ise serogruplar tanımlanmış

Meningokok Enfeksiyonu

Etken

- *Neisseria meningitidis*,
- Aerobik veya fakültatif anaerobik gram negatif bir diplokok,
- Sporsuz, hareketsiz, polisakkarit yapıda kapsüle sahip
- Tek konak insan

İnsidans

- Her yıl yaklaşık 1,2 milyon kişiye IMH teşhisi konulduğu ve yaklaşık 135.000 vakanın ölümünün gerçekleştiği tahmin edilmekte

İnsidans



İMİH

- Hastalıkta erken tanı alındığı ve yeterli tedavi başlandığında bile, hastaların %10 ila %15'i kaybedilmekte
- Tedavi edilmezse mortalite %50 lere çıkabilir
- Sağ kalanların %20'sine kadarında beyin hasarı, işitme kaybı, amputasyon gibi sekeller gelişebilir

İMİH

- İMİH'nin epidemiyolojisi dinamiktir; coğrafi dağılımlara göre serogruplarının değişen insidanslar ve yeni suş varyantların ortaya çıkışı vardır
- İMİH her yaşta görülür, en yüksek insidans küçük çocuklar ve ikinci hastalık zirvesi ergenler ve genç yetişkinler arasında görülür
- Mortalite yaşlı popülasyonda yüksektir
- Salgın potansiyeli yüksek
- İMİH'yi önlemenin en etkili yaklaşımı aşılama değildir

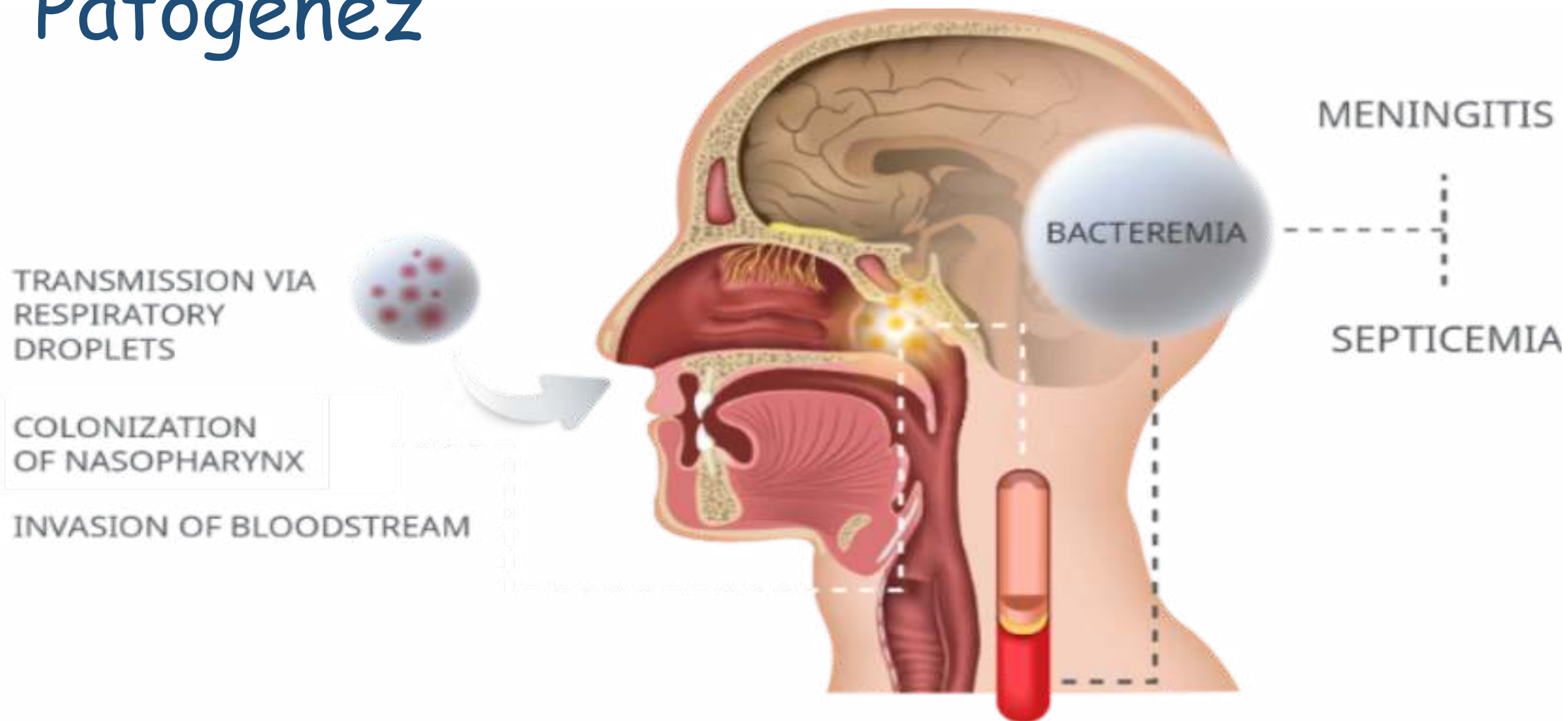
Nazofarenkste kolonizasyon

- IMH gelişimi için gerekli bir öncüdür...
 - **Taşıyıcılık oranları adolesan dönemde en yüksek seviyede**
 - Serogrup B ve C'nin baskın olduğu ülkelerde
 - bebeklerde %4,5,
 - 19 yaşındakilerde %23,7,
 - 50 yaşındakilerde %7,8
- taşıyıcılık oranı bulmuştur

Taşıyıcılık Risk faktörleri

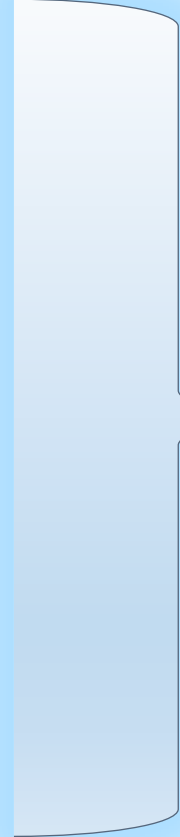
- Immun yetmezlik durumları
- Yatılı okulda, kışlada kalmak
- Aktif/pasif sigara içiciliği
- Öpüşme, yiyecek içecek paylaşma,
- Son 3 ayda solunum yolu enfeksiyonları,
- Endemik bölgeye seyahat
 - Hac/ Umre ziyareti yapanlar ve onlarla aynı evde yaşayanlar

Patogeneez



KLİNİK

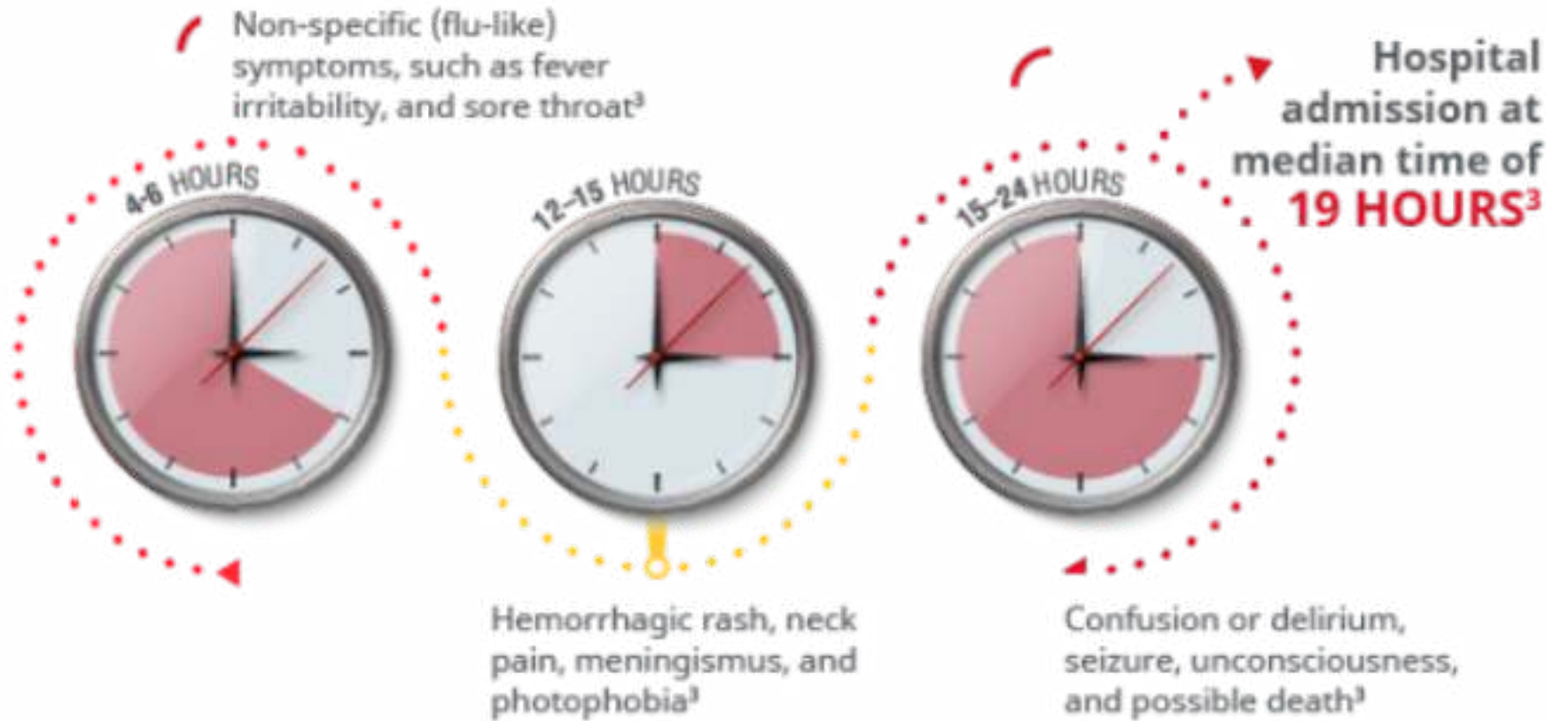
- Menenjit
- Meningokoksemi
- Pnömoni
- Septik artrit
- Perikardit
- Konjonktivit
- Epiglotit
- Otit
- Sinüzit
- Üretrit
- Proktit



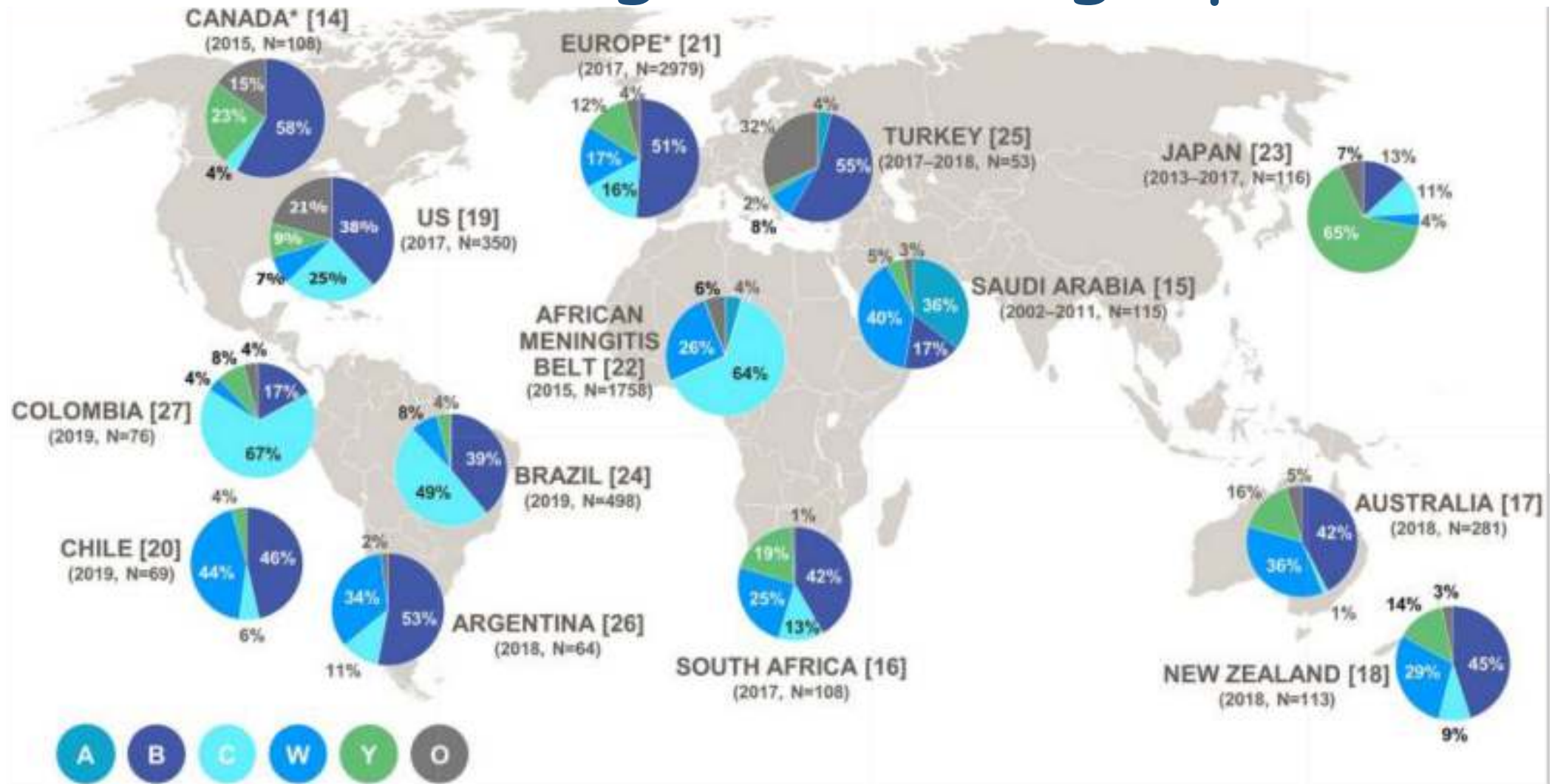
En yaygın üç klinik tablo

- Menenjit (en sık)
- Menenjit ile birlikte meningokoksemi
- Meningokoksemi

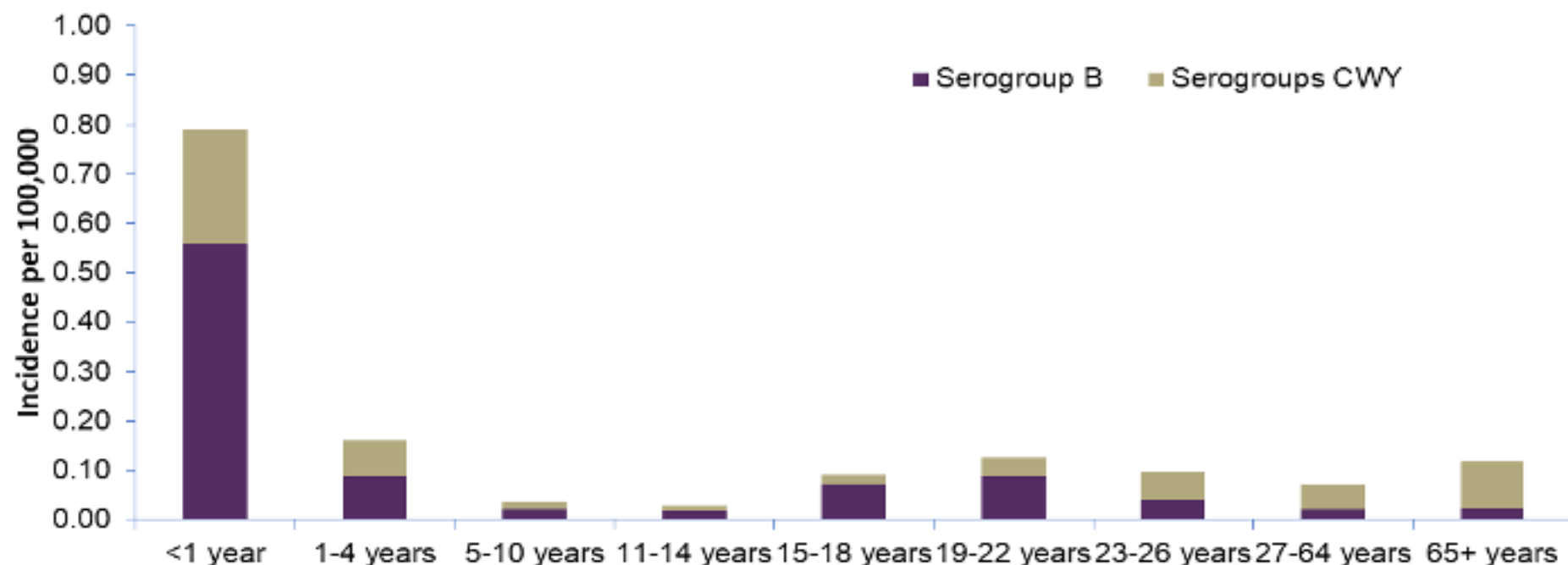
From non-specific symptoms and leads to severe, life-threatening consequences within **15-24 hours**.³



Neisseria meningitidis serogruplar



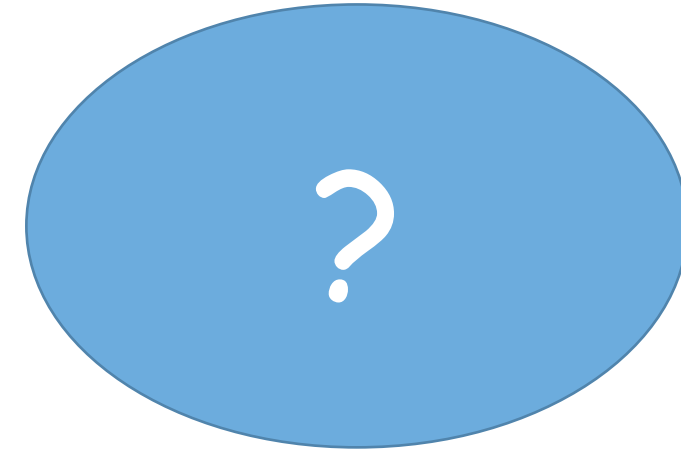
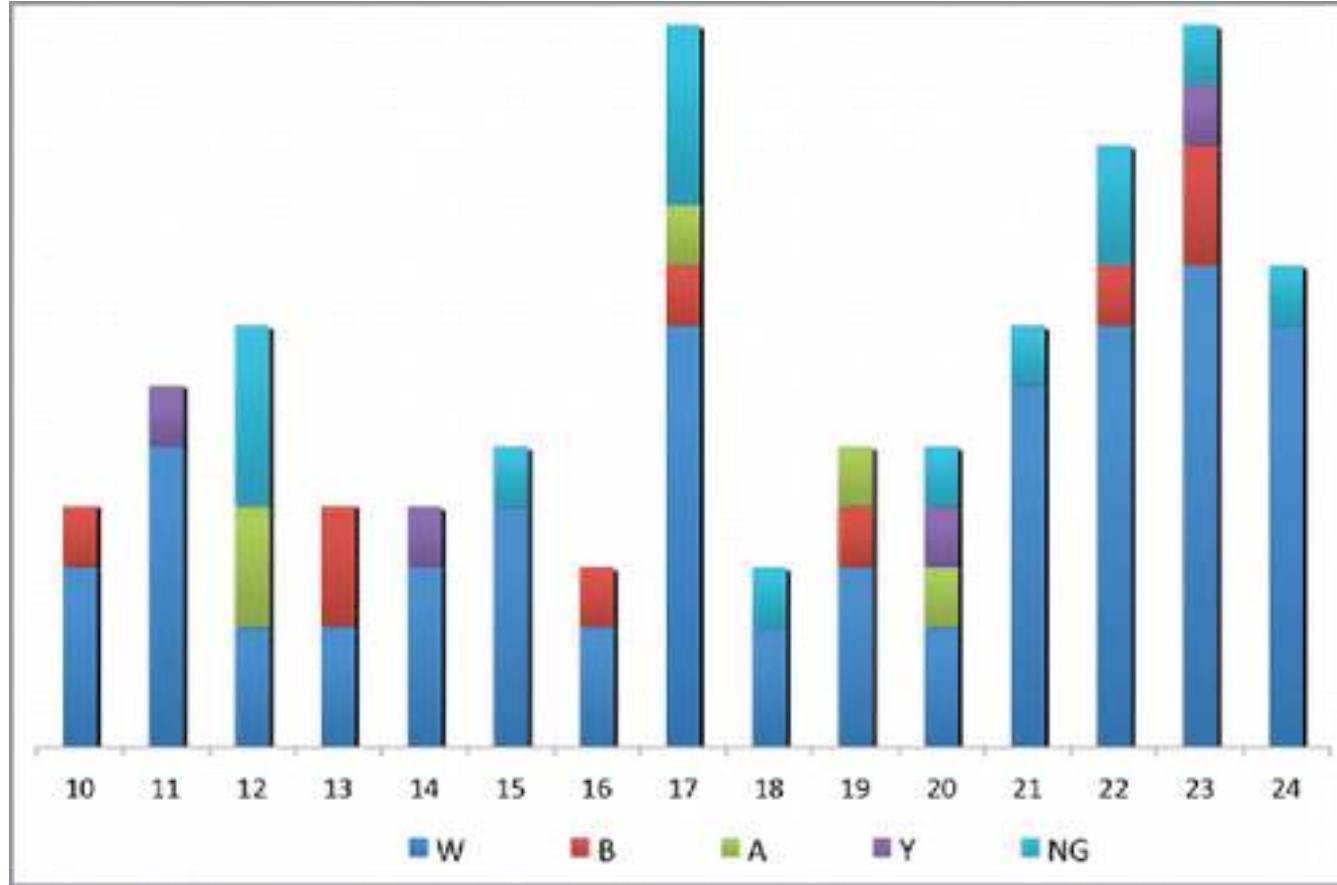
Meningococcal incidence by serogroup* and age-group, 2012–2021



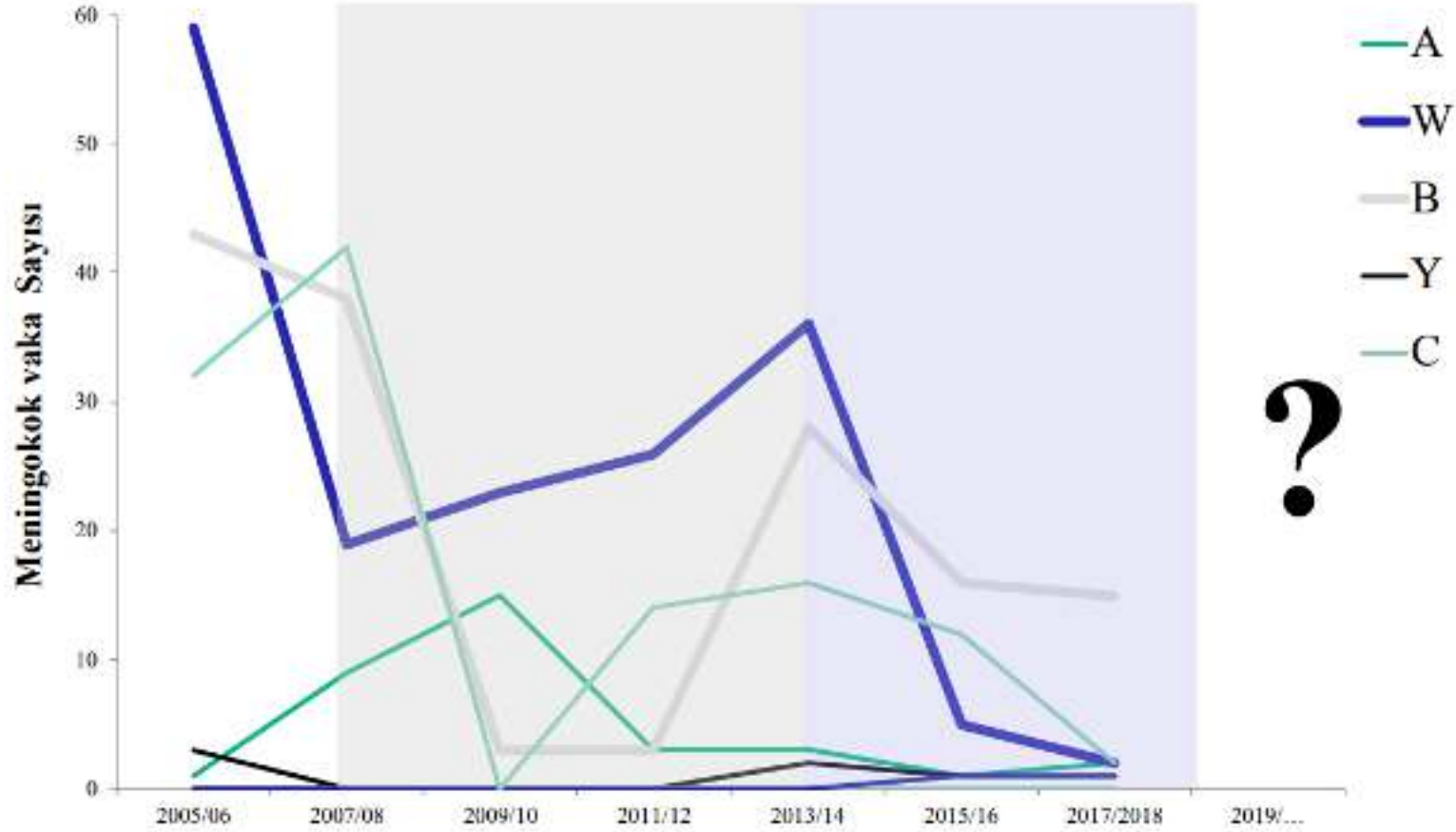
* Unknown serogroup (12%) and other serogroups (9%) excluded

SOURCE: CDC; National Notifiable Diseases Surveillance System with additional serogroup data from Active Bacterial Core surveillance and state health departments

Taşıyıcılarda serogrup dağılımı/Türkiye



Türkiye Serogrup Değişimi (n), 2005-2018



Meningokok aşuları Uygulama önerileri
Mehmet Ceyhan 2019/slaytından

Meningokok Aşıları Kimlere Öneriliyor

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)

1-Rutin aşılama

- Yüksek (>10 olgu/100000) ve
- Orta düzey (2-10 olgu/100000) endemik bölgelerde

2-Risk grubunda

İnsidansı $<2/100000$ olan ülkelerde aşılama öneriyor

ACIP

- Rutin MenACWY aşılması önerisi:
 - 11 ila 12 yaşındaki ergenler, 16 yaşında rapel doz
 - Meningokokal hastalık riski yüksek olan çocuklar ve yetişkinler
- Rutin MenB aşısı önerisi:
 - Meningokokal hastalık riski yüksek olan 10 yaş ve üstü kişiler

Aşı önerilen İMH riski artmış kişiler;

- ✓ Aspleni (anatomik-fonksiyonel)
- ✓ Kompleman eksiklikleri olanlar veya kompleman inhibitörü kullananlar (ekulizumab vb)
- ✓ HIV enfeksiyonu olanlar
- ✓ Askeri birlikler
- ✓ Yurttaki kalacak üniversite 1. sınıf öğrencileri
- ✓ N meningitidis maruz kalan mikrobiyolog/laboratuvar çalışanları
- ✓ Meningokok salgınına maruz kalanlar
- ✓ Hiperendemik olduğu veya epidemik olduğu bölgelere seyahat edenler veya burada yaşayanlar
- ✓ Hac sürecinde Suudi Arabistanın Mekke kentine tüm gidenler için aşı yapılması gerekmekte

TÜİK

		2020 ⁽¹⁾			2021 ⁽¹⁾			2022 ⁽¹⁾			2023				
UHS-10 Kodu	Ölüm nedeni	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın		
ICD-10 Code	Cause of death	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female		
	Tüm nedenler	509 447	285 240	224 207	566 624	309 386	257 238	505 269	275 769	229 500	525 814	283 641	242 173		
A00-B99	Enfeksiyon ve parazit														
	Infectious and parasitic										9 136	19 591	9 999	9 592	
A09	İshal ve gastroente										91	179	72	107	
	Diarhoea and gastro														
A15-A19, B90	Tüberküloz										103	311	212	99	
	Tuberculosis														
A39	Meningokok enfek										1	7	1	6	
	Meningococcal infec														
A40-A41	Septisemi	11 187	5 879	5 308	15 002	7 698	7 304	16 728	8 353	8 375	17 881	8 985	8 896		
	Septicaemia														
B20-B24	HIV hastalığı										143	30	134	118	16
	HIV disease														
B15-B19	Viral hepatitler														

TÜİK verileri ölüm tutanaklarından
Sağlık bakanlığı verileri bildirimler

DSÖ 2011 ORTA ENDEMİSİTE ?

EXPERT
REVIEWS

Review of invasive meningococcal disease during the last 40 years in Turkey

Expert Rev. Vaccines 14(8), 1089–1097 (2015)

Mustafa Bakir*¹ and
Serdar Altinel²

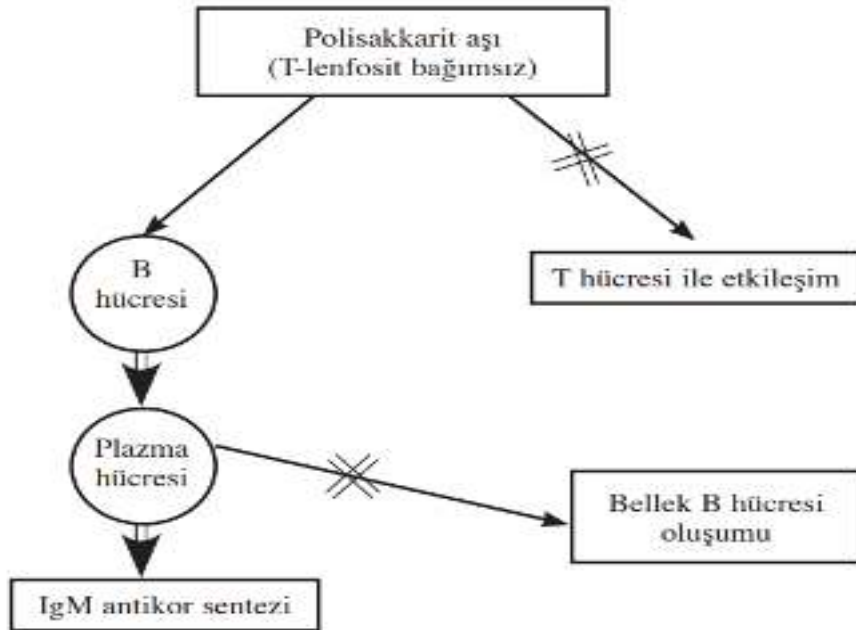
Due to the lack of comprehensive surveillance data representing Turkey, the authors aimed to derive information by panoramically reviewing all articles related to invasive meningococcal

Antibiyotik aşırı kullanımının yaygın olması ve PCR gibi moleküler tanı yöntemlerinin klinik pratikte rutin olarak kullanılmaması nedeniyle IMH insidansının hafife alındığına inanıyoruz. Son 40 yılda yayınlanmış vakaların incelenmesiyle bu çalışmada elde edilen epidemiyolojik veriler, hastalığın 5 yaş altı çocuklarda daha sık görüldüğünü ve meningokok izolatları arasında **W ve B serogruplarının nispeten yaygın** olduğunu gösterse de, meningokok aşılı için bağışıklama programını doğru bir şekilde tasarlamak amacıyla, **tüm ülkeyi temsil eden izolatların moleküler karakterizasyonu ile merkezi ve kapsamlı bir gözetim gereklidir.**

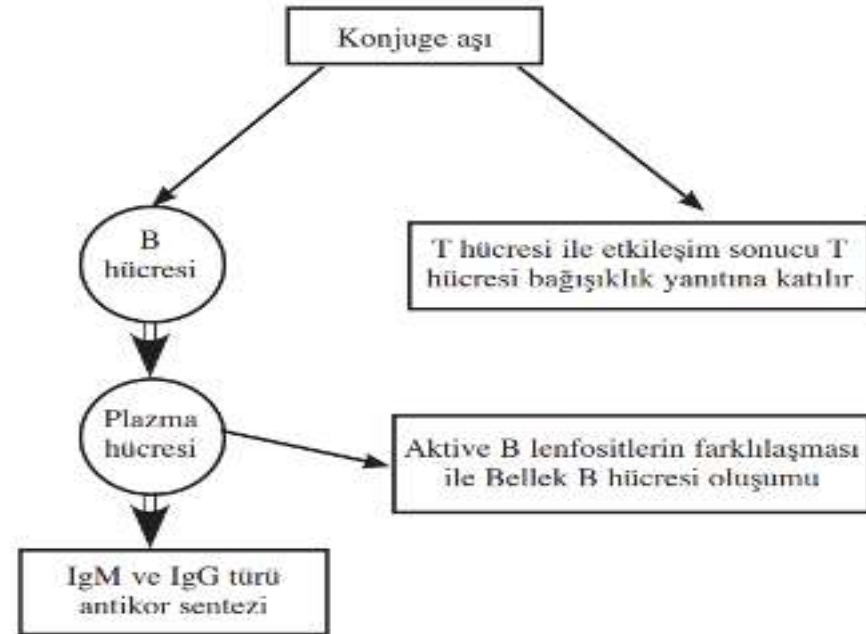
AŞILAR

- Meningokok aşısının mevcut tüm formülasyonları inaktiftir
- Polisakkarit ve konjuge aşılar var

A. Somer ve M. Acar, Meningokok Aşıları






Şekil 1a. Polisakkarid aşılarda bağışıklık uyarması.



Şekil 1b. Konjuge aşılarda bağışıklık uyarması.

Neden konjuge aşı

	Polisakkarit	Konjuge
Bağışıklık yanıtı	T lenfosit bağımsız bağışıklık hafızası oluşmaz	T lenfosit bağımlı bağışıklık hafızası oluşur Bebek ve küçük çocuklarda ...
Antikor düzeyi	Düşük	Yüksek
İmmün Yanıt	Kısa dönemli	Uzun dönemli
Nazofarengeal taşıyıcılığı azaltma	Yok	Var (Toplumsal bağışıklığı  MALİYET ) 

Polisakkarit Aşılar

Bivalan:

- Serogrup A ve C'nin polisakkaritini içermektedir

Quadrivalan:

- ACYW-135 pürifiye meningokok kapsüler polisakkarit aşısıdır
 - Yolculuk öncesi ve askerlikte uygulanan aşı olarak günümüzde kullanılmaktadır
- ✓ 3 yıl boyunca %85 koruyuculuk sağlamaktadır
- ✓ Koruyuculuk 3 yıldan sonra azalmaya başladığından, risk gruplarında rapel önerilir
- ✓ 2 yaş altında etkili değil

Konjuge Aşılar

Bivalan : Serogrup A ve C için var

- A : 2010 yılından beri kullanılmakta, 9-24 aylık bebeklerde tek doz, 3-9 aylık bebeklerde 2 doz şeklinde
 - C : 1990'lı yılların sonlarına doğru geliştirilmiş
- ✓ Aşının koruyuculuğu yaşa bağlı olup, yaş arttıkça daha yüksek ve uzun süreli koruyuculuk göstermektedir




Konjuge quadrivalan

- MenACYW-135 polisakkaritlerinin

difteri DT,
tetanoz TT,

nontoksik tetanoz proteini CRM kovalent bağlarla bağlanması ile elde edilmiş

- 2005 yılından beri kullanımda
- 2 yaş altında etkili
- 9. aydan itibaren 23. aya kadar üç ay arayla iki doz
- Erişkinde tek doz uygulama önerilmektedir

AŞI	TAŞIYICI PRÖTEİN	SEROGRUP	DiĞER ANTİJENLER	
<i>Nimenrix™</i>	TT	A, C, W-135, Y	-	
<i>Menveo™</i>	CRM ₁₉₇	A, C, W-135, Y	-	
<i>Menactra™</i>	DT	A, C, W-135, Y	-	
<i>Neisvac-C™</i>	TT	C	-	Baxter
<i>Meningitec™</i>	CRM ₁₉₇	C	-	Nuron
<i>Menjugate™</i>	CRM ₁₉₇	C	-	
<i>Menitorix™</i>	TT	C	<i>Haemophilus type b</i>	 <small>Class of First Line Program</small>
<i>Menhibrix™</i>	TT	C, Y	<i>Haemophilus type b</i>	 <small>Class of First Line Program</small>
<i>MenAfriVac™</i>	TT	A	-	Meningitis Vaccine Project
<i>Mencevax™</i>	-	A, C, W-135, Y	-	
	-	B	-	 <small>Class of First Line Program</small>
	-		-	

MenACWY-DT (Menactra)

- Uygulanan 5 olguda GBS geliştiğini bildirmiş, 2006 yılında aşılamadan sonraki ilk 6 hafta içinde GBS gelişen 11-19 yaş arası 15 vaka olduğu görülmüştür...
- MenACWY-DT (Menactra) 2022 yılında kullanımdan kaldırıldı.

MenACWY-TT (Nimenrix, Pfizer)

- EMA tarafından Nisan 2012'de onaylanmış olup, aşının Türkiye dahil Avrupa'da 12 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde tek doz intramüsküler olarak uygulanması önerilmektedir
- 2016 yılında EMA, MenACWY TT'nin iki aydan büyük bebeklere uygulanabilirliğini onaylamıştır
- Ülkemizde de 2 aydan itibaren kullanımı onaylanmıştır

MenACWY-CRM (Menveo, GSK)

- 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
- Ülkemizde de risk grubuna bakılmaksızın 2 aydan itibaren uygulanması onaylanmıştır

MenACWY-CRM (Menveo, GSK)

YAŞ	AŞILAMA ÖNERİLERİ
2 aylık bebek	2., 4., 6., 12. aylarda 4 doz
7-23 aylık	2. doz 12 ay ve üzerinde ve ilk dozdan en az 3 ay sonra olacak şekilde, 2 doz
2 yaşından büyük çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde	Tek doz

MenACWY-TT (Nimenrix, Pfizer)

6-12 haftalık bebek	2 ay ara ile 2 doz, 12. ay ise rapel) doz
1 yaşından büyük çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde	Tek doz

ÜLKEMİZDE



Kutu içerisindeki plastik ambalaj yırtılmış ürünü satın almıyoruz.

Nimenrix™

0.5 mL IM Enjeksiyon için
Toz İçeren Flakon ve Çözücü İçeren
Kullanıma Hazır Enjektör

1 doz (0.5ml)
Meningokokal polisakkarit grup
A,C,W₁₃₅,Y konjuge aşısı
Steril

Kis için (i.m.) uygulanır

Çözücüyü toza ekledikten sonra toz çözücü içinde tamamen çözünene kadar karışım iyice çalkalanmalıdır.

Sulandırıldıktan sonra aşı hemen uygulanmalıdır. Bekletme önerilmemekle birlikte, aşı sulandırıldıktan sonra 30°C'de 8 saate kadar kullanılabilir. 8 saat içinde kullanılmamışsa, aşıyı uygulamayınız.

 Pfizer

Temas sonrası ve salgın

Serogroup A/CW-135

Önceden aşısız

- Temas sonrası aşı hemen yapılmalı
- Yüksek riski olanlarda iki doz aşı 8 hafta ara ile veya acil immunizasyon gerektiğinde 4 hafta ara ile

Önceden aşılı

- Sadece monovalan aşı yapılmış ise quadrivalan aşı hemen yapılmalı
- Önceden quadrivalan aşı yapılmış 1 yaş altı yada yüksek riskli hasta son dozdan 4 hafta geçmiş yeniden aşı yapılmalı

Diğer durumlarda aşıdan sonra en az bir yıl geçmişse yeniden aşılanmalı

Konjuge aşı

Kontrendikasyonları

- Ciddi hipersensitivite varlığı

Uyarılar

- Akut hastalık varlığında, aşı ertelenebilir
- Meningokokal hastalık; aşının tedavi edici özelliği yok
- İmmünsüpresif tedaviden en az 2 hafta önce uygulanmalı
- Gebelerde inaktive aşıların fetüs üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiş ancak yeterli veri yok. Endikasyon durumlarında aşidan kaçınılmamalı

Meningokok B Aşıları

Serogrup B'nin kapsülü
zayıf immünojen

polisakkariti fetal
beyin adezyon
molekülüne
benzemekte ve
çapraz reaksiyon ile
immün tolerans
gelişerek aşı yanıtı
yetersiz olabilmekte

Aşığı immünojenik hale
getirmek için bu
polisakkaridin şeker
yapısı modifiye
edildiğinde

aşının oluşturacağı
antikorlar doku
antijenleri ile çapraz
reaksiyon gösterebilir ve
bir otoimmün hastalığı
tetikleyebilir

Son yıllarda serogrup B'nin
non-kapsüler yapıları, dış
membran vezikülleri ve/
veya nispeten korunmuş ve
antijenik özelliği olan dış
membran proteinleri
(porinA) kullanılarak
serogrup B aşıları
geliştirilmiştir

MenB-4C (Bexsero, GSK)

- N. meningitidis'in tüm genomunun sekanslanması ve rekombinan bir aşıda kullanılabilecek antijenik determinantların saptanması ile elde edilmiştir "reverse vaccinology"
- 2 ay-25 yaş risk gruplarında öneriliyor,
- Türkiye'de ruhsatlı

MenB-FHbp (Trumenba, Pfizer)

- Meningokokal yüzey protein faktör H bağlayıcı proteinin (fHBP) tanımlanmış iki alt ailesinin her birinden bir varyant içeriyor
- 10-25 yaş, risk gruplarına öneriliyor,
- Türkiye'de henüz ruhsatlı değil

50 yaşın üzerindeki erişkinlerde veri mevcut değildir

Men B Aşıları ;

- Toplumsal bağışıklığı sağlamıyor
- Koruyuculuk kısa
- Gebelik verisi yok
- Aynı aşı ile seri tamamlanmalı
- Aynı anda farklı anatomik bölge
- Booster doz risk artmışsa, rutinde yok
- Salgında temaslı için, hemen bir doz 4 hft sonra ikinci doz eğer önceden aşılandıysa tek doz

Pentavalan aşılar

- Meningokok grupları A, C, W, Y ve B'yi hedef alan beşli bir meningokok aşısı (MenABCWY, Penbraya) Ekim 2023'te ABD'de kullanım için onaylandı
- Meningokok hastalığı riski artmış kişiler veya ≤ 23 yaşındaki sağlıklı yetişkinlere
- Ek doz(lar) gerekirse, önceki dozdan ≥ 6 ay sonra uygulayın
- İkinci doza 6 ay geçmeden ihtiyaç duyulursa (örn. riski artmış hastalar), ayrı ürünler kullanın (örn. MenACWY ve/veya MenB-FHbp)

Pentavalan aşılar

- A, C, W, Y ve X serogruplarını hedef alan başka bir beş değerlikli konjuge aşı (NmCV-5) geliştirildi ancak henüz kullanım için lisanslanmadı
- Gambiya ve Mali'de sağlıklı 2 ila 29 yaşındakiler üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, bu aşının ortak dört serotipe sahip olduğu MenACWY-D aşısına benzer bir immünogeniteye sahip olduğu bulundu
- NmCV-5 aşısı ayrıca serogrup X'e karşı bağışıklık tepkileri uyandırdı. Hiçbir güvenlik endişesi görülmedi

ACIP

	MenACWY aşısı	MenB aşısı
Kompleman eksikliği	≥2 ay	≥10 yaş
Aspleni	≥2 ay	≥10 yaş
HIV	≥2 ay	Bireysel klinik karar
Mikrobiyolog (N.M rutin çalışan)		
Salgına maruz kalan ...	≥2 ay	≥10 yaş
Hiperendemik ya da epidemik bölgede yaşayan/seyahat eden	≥2 ay	Öneri yok
Yurttta kalan unv 1. sınıf öğr	≥2 ay	Öneri yok
Askerler	≥2 ay	Öneri yok

risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan 16-23 yaş için menB aşılması ile ilgili bireysel klinik karar verilmeli



Türkiye Enterojen Hastalıklar ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Erişkin Bağışıklama Rehberî Çalışma Grubu

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ 2024



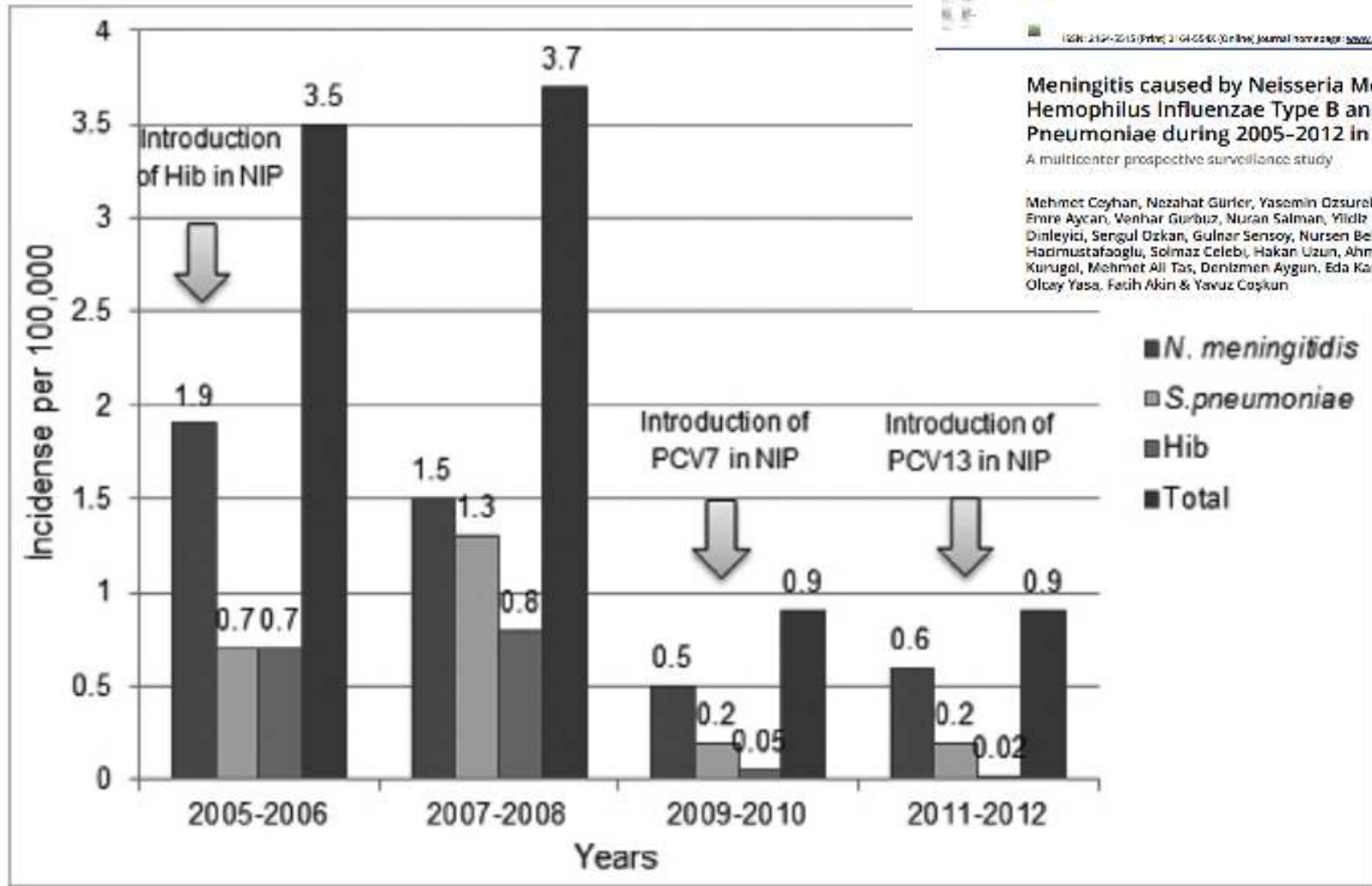
Tablo 7. Meningokok aşısı önerileri

Endikasyonlar	MenACWY aşısı	MenB aşısı
<ul style="list-style-type: none">Anatomik veya fonksiyonel asplenisi olanlarKalıcı kompleman bileşeni eksiklikleri olanlarKompleman inhibitörü (eculizumab, ravulizumab vb.) kullananlarHIV enfeksiyonu olanlar	İki doz (en az sekiz hafta arayla) Risk devam ettiği sürece; her beş yılda bir rapel	MenB-4C için iki doz (en az bir ay arayla) veya MenB-FHbp için üç doz (0, 1-2, 6. ay şeklinde)
<ul style="list-style-type: none"><i>Neisseria meningitidis</i> izolatlarına rutin olarak maruz kalan mikrobiyologlar veya laboratuvar çalışanlarıMeningokok hastalığının hiperendemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat eden veya buralarda yaşayanlar	Bir doz Risk devam ettiği sürece; her beş yılda bir rapel	Bir yıl sonra rapel Risk devam ettiği sürece; her 2-3 yılda rapellerin tekrarı
<ul style="list-style-type: none">Yurtlarda kalan aşısız veya eksik aşıli birinci sınıf üniversite öğrencileriAskerlik görevini yapan acemiler	Bir doz	Öneri yok

Meningitis caused by Neisseria Meningitidis, Hemophilus Influenzae Type B and Streptococcus Pneumoniae during 2005–2012 in Turkey

A multicenter prospective surveillance study

Mehmet Ceyhan, Nezahat Güler, Yasemin Özsürücü, Melike Keser, Ahmet Emre Aycan, Venhar Gürbüz, Nuran Salman, Yıldız Camcıoğlu, Ener Çağrı Dinleyici, Sengül Özkan, Gülnar Sensoy, Nursen Belet, Emre Aihan, Mustafa Hadimustafaoglu, Solmaz Celebi, Hakan Uzun, Ahmet Falk Onor, Zafer Kurugöl, Mehmet Ali Tas, Denizmen Aygün, Eda Karadağ Oncol, Melda Celik, Olcay Yasa, Fatih Akin & Yavuz Coşkun





- Risk grubu X Kitlesele bağışıklama
- 1255 İMH olan çocukla yapılan çalışma
- yalnızca 46' sinda (%3.5) immunolojik risk faktörleri olduğu bulunmuş...

TEŞEKKÜR EDERİM

