

İnvaziv Menengokok Hastalığı ve Aşılıarı

Selda HANÇERLİ TÖRÜN *, Nuran SALMAN **

İnvaziv Meningokok Hastalığı ve Aşılıarı

Meningokok infeksiyonları bütün dünyada önemli sağlık sorunları arasında yer almaya devam etmektedir. İnvaziv Meningokok hastalığı çocukluk çağında % 10 oranında ölümcül olabilmektedir. Vakaların % 75'inden serogrup A, C, Y ve W135 sorumludur. İMH aşılama ile önlenilebilir bir hastalıktır. İnfeksiyonların önlenmesi için uzun yıllardan beri iki yaşından itibaren uygulanan polisakkarid aşılıar risk gruplarında ve salgın kontrolünde kullanılmaktadır. İki-55 yaş arasında tercih edilen aşı, meningokok konjuge aşılıdır (MCV4).

Anahtar kelimeler: Meningokok aşılıarı, meningokok infeksiyonu

Çocuk Dergisi 2013; 13(1):1-5

Invasive Meningococcal Disease and Vaccines

Meningococcal diseases continue to have a major public health impact in many countries. Fatality rate of invasive meningococcal disease (IMD) in pediatric patients is 10 %. At least 75 % of cases of are caused by serogroups A, C, Y, and W-135; thus, IMD potentially is preventable by immunization. Plain polysaccharides vaccines for *Neisseria meningitidis* have been in use for approximately 20 years, both to prevent invasive disease in high-risk population and to control disease outbreaks. The preferred vaccine for people ages 2-55 years is Meningococcal conjugate vaccine (MCV4).

Key words: Meningococcal infections, meningococcal vaccines

J Child 2013; 13(1):1-5

Neisseria meningitidis, tüm dünyada menenjit ve sepsisin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 1400-3000 invaziv meningokok hastalığı tanısı alan yeni vaka bildirilmektedir ⁽¹⁾. Mortalite % 10-14 oranında saptanmakla beraber, ekstremitte amputasyonu, yaygın yumuşak doku kaybı, nörolojik sekel gibi morbidite her yüz vakanın yaklaşık 11-19'unda rastlanmaktadır ⁽²⁾. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b rutin aşı programında yer alması nedeni ile günümüzde bakteriyel meninjitlerin en önemli nedeni *Neisseria meningitidis*'tir.

Mikrobiyoloji: Meningokoklar insanın üst solunum yollarında özellikle nazofarenks florasında kolonize olan bakterilerdir. Gram negatif diplokok şeklinde sporsuz, hareketsiz, polisakkarit yapısında kapsüllü aerop bir bakteridir. Dış ortam koşullarına dayanıksız olduklarından hızlı lizis olurlar. Optimal üreme ısıları 35-37 °C olup, % 3-10'luk karbondioksit gereksinimi duyarlar. *N. meningitidis* kapsül polisakkaritlerine göre serogruplara ve dış membran proteinleri (Omp) yapısına göre de serotiplere ayrılırlar ⁽³⁾.

A, B, C, D, X, Y, Z, 29 E, W-135, H, I, K ve L olmak üzere 13 serogruba ayrılırlar. Yirmi farklı da serotipi bulunmaktadır. Dış membranlarında beş farklı tipte protein tanımlanmıştır. Bu yapıların epidemiyolojik çalışmalarda ve aşı geliştirmede önemlidir. Bu nedendir ki aşı uygulanacağında o ülkedeki sık görülen meningokok serogrubunun saptanması gerekmektedir.

Epidemiyoloji: Meningokok infeksiyonlarında tek rezervuar insandır. İnfeksiyon yakın temas ve damlacık infeksiyonu ile bulaşmaktadır. Hastalık kışın son dönemleri ve ilkbahar aylarında en yüksek düzeye ulaşır.

İnfeksiyon özellikle gelişmiş ülkelerde sporadik, endemik olarak görülebildiği gibi, bazı coğrafyalarda salgınlara neden olmaktadır. Sporadik meningokokal hastalık için 100.000'de 1-2 vaka, 100.000'de 5-10 vaka için ise hiper sporadik hastalık (lokalize salgın) tanımı kullanılmaktadır. 100.000 de 10- >1000 vaka ise pandemik ve epidemik hastalık olarak

Alındığı tarih: 03.01.2013

Kabul tarihi: 05.03.2013

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk İnfeksiyon Bilim Dalı

** İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü

Yazışma adresi: Prof. Dr. Nuran Salman, İstanbul Tıp Fakültesi, Çapa / İstanbul

e-posta: nsalman@istanbul.edu.tr

tanımlanır. Özellikle serogrup A ile bu tipte epidemilere daha çok rastlanmaktadır.

Çocuk yuvaları, okullar, erişkin popülasyonda askeri kışlalar ve okul yatakhanelerindeki bireylerde meninokokal infeksiyon gelişme riski artmaktadır.

Serogrup B epidemilerine genellikle gelişmiş ülkelerde ABD ve Avrupa'da rastlanmakta olup, 100.000 kişide 50-100 vaka olarak bildirilmektedir. ABD'lerinde 5 yaş altı meninkokok infeksiyonlarında en sık rastlanan serogrubudur.

Serogrup C ile oluşan infeksiyonlara daha az gelişmiş ülkelerde rastlanmakta olup, 100.000 kişide 500 vaka olarak saptanmıştır. Serogrup C ile Afrika'nın bir kısmı ve Brezilya'da epidemiler bildirilmiştir.

Serogrup A ile oluşan epidemiler ülkelerde, özellikle Afrika ve Asya'da görülmekte olup, atak hızı 100.000 kişide 500 vakanın üzerindedir. Serogrup Y ile oluşan infeksiyonların ABD, Kanada, Norveç, Litvanya ve İsveç gibi ülkelerde artış gösterdiği bildirilmektedir^(4,5). ABD yapılan bir çalışmada 1988 yılında serogrup Y ile oluşan infeksiyonların oranı % 2 iken, 2007' de bu oranın % 36'lara çıktığı belirlenmiştir⁽⁶⁾.

Serogrup W-135 ile 2000-2002 yılları arasında Suudi Arabistan'da hacı adayları arasında bir salgın yaşanmıştır. Afrika'da serogrup A'dan sonra en sık infeksiyon etkeni olduğu bildirilmektedir.

Ülkemizde de Şubat 2005 - Ocak 2006 döneminde Ceyhan ve ark.⁽⁷⁾ tarafından yapılan 1 ay 17 yaş arasını kapsayan çok merkezli bir çalışmada W-135'in en sık rastlanan serogrup (% 42.7) olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Ceyhan ve ark.'nın⁽⁷⁾ çalışmasının

Tablo 1. Çocukluk çağı bakteriyel menenjit etkenleri 2005-2006.

N. meningitidis	No	Yüzde
Serogrup W-135	59	42.7
Serogrup B	43	31.1
Serogrup A	1	0.7
Serogrup C	-	-
Tiplendirilemeyen	32	23.2
Total	138	56.5
S. pneumoniae	55	22.5
H. influenzae tip b	50	20.5
Toplam	243	100

Kaynak: Ceyhan M ve ark. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1089-96

ardından ülkemizden Kılıç ve Doğancı tarafından yapılan çalışmalarda da serogrubunun W-135 salgını yapıldığı bildirilmiştir. Hac ziyaretine giden hacılardan kaynaklandığı düşünülmüştür. İkinci sıklıkta serogrup B (% 31.1) saptanmıştır⁽⁸⁾. Zaman içinde serogrupların görülme sıklığı ve sıralaması değişmektedir. Ülkemizde son yıllarda serogrup B ön plandadır⁽⁹⁾.

N.meningitidis'in etken olduğu infeksiyonlarda, süt çocuğu ve adölesan dönemde infeksiyon etkeni serogrubların farklılık gösterdiği ABD ve ülkemizde yapılan çalışmalarda da saptanmıştır. Örneğin, ABD'nde sütçocuklarında gelişen infeksiyonlarda en sık serogrup B saptanırken adölesan dönemde serogrup C'nin daha çok planda izole edildiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada erişkinlerde ise B ve Y serogrublarının etken olduğu bildirilmiştir. Ceyhan ve ark.'nın⁽⁷⁾ çalışmasında da benzer şekilde sütçocukluğu döneminde serogrup B en sık bulunan etken olarak saptanmış olup, erişkin döneme doğru serogrup W-135'in ön plana çıktığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak diyebiliriz ki, meninokokal hastalıklara neden olan 13 serogrup tanımlanmış olup, en sık hastalık oluşturan serogrular, A, B, C, Y, W135 ve X'tir. Meningokokal hastalık riski en sık 5 yaşından küçük çocuklarda görülmekte olup, 2. pik adölesan döneminde görülmektedir. Epidemiyolojik ve yaşa bağlı meninokok serogrularındaki değişimlerden dolayı ülkelerin meninokok aşısı tercihinde, ülkedeki meninokok seroepidemiolojisi temel ölçüt olmalıdır. Halen tüm meninokok serogrularını kapsayan ve tüm coğrafi bölgelere uygun bir meninokok aşısı henüz yoktur⁽¹¹⁾.

Antibiyotik direnci: *Neisseria meningitidis* dış koşullara olduğu gibi antimikrobik maddelere de çok duyarlı bir bakteridir. Ancak ilk olarak 1983 yılında, daha sonra 1988 yılında Güney Afrika'da menenjitli 2 hastadan izole edilen suşların beta laktamaz oluşturduğu bildirilmiştir.

Günümüzde *N.meningitidis*'de beta laktamaz varlığı çok seyrek rastlanılan bir durumdur. Son yıllarda İspanya ve İngiltere'den, daha az sayıda da ABD'den beta laktamaz oluşturmayan, penisiline duyarlılığı azalmış (rölatif dirençli) meninokok suşları bildirilmiştir. Duyarlılığı azalmış meninokoklarda, penisilinün PBP-2'ye bağlanma özelliğinin azaldığı tesbit edilmiştir⁽¹²⁾.

Aşılar: Dünyada yaygın olarak klinik kullanımda olan iki çeşit (polisakkarit ve konjuge) meningokok aşısı mevcuttur. İki aşı da inaktive aşılardır. Meningokok aşılı yapılarına göre kapsül polisakkaritlerinin saflaştırılması ile oluşturulmuş polisakkarit aşı ve kapsül polisakkaritinin çeşitli proteinlere bağlanması sonucu oluşturulan konjuge aşı biçimindedir. Her iki grup aşının bir veya birden fazla serogrup için antijen içeren çeşitleri mevcuttur. Polisakkarit aşılar T-hücre bağımsız olduklarından, immünolojik hafıza oluşturmaz ve 2 yaş altında etkili değildir. Konjuge aşılar ise polisakkarit antijen bir taşıyıcı proteine bağlanmıştır ve bu sayede T-hücre bağımlı hale gelmiştir. Dolayısıyla küçük bebeklerde etkilidir ve uzun süreli bağışıklık oluşturur. Son yıllarda kapsüller olmayan yaklaşım ile dış membran (OMV) aşıları da kullanıma girmiştir. Bu yöntemle B aşıları geliştirilmeye başlanmıştır.

Polisakkarit aşılar

Bivalan Polisakkarit Aşılar: Serogrup A ve C'nin polisakkaritini ihtiva eder ve bu iki gruba bağlı infeksiyonlara karşı 3 yıl boyunca % 85 koruyuculuk sağlar. İki yaşın altında etkisizdir. Bağışıklık 3 yıldan sonra azalmaya başlar, bu nedenle risk gruplarında aşının yinelenmesi önerilir. Tek doz olarak, 0.5 mL, subkütan uygulanır. Aşılananların küçük bir bölümünde aşının uygulandığı bölgede ağrı, duyarlılık ve kızarıklık gibi lokal yan etkiler ve ateş, halsizlik ve baş ağrısı gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir.

Tetralan Polisakkarit Aşılar: MPSV4 (Meno-mune-A/C/Y/W-135) pürifiye meningokok kapsüller polisakkarit aşısıdır. Subkutan yol ile 0.5 mL/doz uygulamayı takiben 7-10 gün sonra yeterli antikor yanıtı oluşmaktadır⁽¹³⁾. Mencevax (GlaxoSmithKline) tüm dünyada yaygın olarak kullanılan diğer polisakkarit meningokok aşısıdır, ancak ABD'de lisans almamıştır⁽¹⁴⁾.

İki-5 yaş arası çocuklarda tek aşılanmayı takiben grup A ve C polisakkarite karşı oluşan antikor titresinde 3 yıl içinde belirgin azalma olmaktadır⁽¹⁵⁾. Seyahat öncesi ve askerlikte uygulanan aşı olarak günümüzde kullanılmaktadır. Aşının yan etki olarak lokal reaksiyon dışında 100 000 < 0.1 oranında anafilaksi bildirilmektedir⁽¹⁶⁾.

Meningokok Konjuge Aşılar: MCV4(MenACWY-D Menactra; Sanofi-Pasteur) tetralan kapsül polisakkaritleri (A, C, W, Y) ile difteri toksoidi konjuge edilmiştir. İntramüsküler olarak uygulanmaktadır⁽¹⁷⁾. 2005 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 11-12 yaş grubundaki tüm adölesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir⁽¹⁸⁾. Ekim 2005 tarihinde aşı yan etki bildirim merkezi, MenACWY-D uygulanan kişilerde nadiren Guillain Barre sendromu vakaları saptamışlardır (2005-2008 arasında 33 vaka saptanmıştır, genellikle aşılama sonrası 9.-15. günde). Ancak yapılan değerlendirmelerde meningokokal hastalık riskinin aşı ile ilişkili olabilecek Guillain-Barre sendromuna göre çok daha fazla olması nedeni ile CDC adölesanlarda rutin uygulamaya devam edilmesi gerektiği yönünde fikir bildirmiştir⁽²⁰⁾.

FDA 2011 yılında MenACWY-D için 9 aylıktan itibaren uygulamaya onay vermiştir. Aşı, 9. ayda uygulandığında üç ay sonrasında ikinci doz uygulaması önerilmektedir. MPSV4'e göre daha sık lokal yan etkiler gözlenmektedir.

Diğer konjuge aşı MenACWY-CRM (Menveo, Novartis) meningokok A, C, W135 ve Y oligosakkaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalanmasıyla elde edilmiştir. 2010 yılı Şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır⁽²⁰⁾.

2011 yılı Ocak ayında FDA Menveo'nun kullanım yaşı 2-55 yaş olarak düzenlenmiştir⁽²²⁾. Bunun yanında EMEA onayı 11 yaşından büyük kişilerde uygulanabileceği şeklinde olup, özellikle 55 yaşın üzerinde uygulanabilmektedir.

Erişkinlerde Menveo ve Menactra'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda da her iki aşının immunojenite ve reaktogenitesinin benzer olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾. MenACWY-CRM ile Guillain Barre sendromu gelişimi bildirilmemiştir.

MenACWY-TT, (Nimenrix, GSK) meningokok A, C, W135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoidi ile konjuge edilmesi ile geliştirilmiş diğer bir aşıdır. Serogrup A ve C'nin konjugasyonunda yeni bir "spacer" molekülü kullanılarak bu serogruplara yönelik immuno-

jik yanıtın artırılması hedeflenmiştir. Spacer molekülünün serogrup A ve C konjugasyonunda kullanılmasının nedeni, daha önceden farklı konjuge aşular ile yapılan çalışmalarda özellikle serogrup A ile ilgili antikor yanıtının diğer serogruplara göre düşük saptanmasıdır. MenACWY-TT ile adölesan, çocuk ve infantlarda yapılan çalışmalarda aşının iyi tolere edildiği, immünojenik ve mevcut meningokok aşuları ile benzer yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir. MenACWY-TT 12-23 ay arası infantlarda kuvvetli immünojenik olduğu gösterilmiştir ve tek doz uygulama ile yeterli antikor yanıtının sağlandığı gösterilmiştir (23,24).

Meningokok aşı uygulamaları

İlk olarak monovalan konjuge meningokok C aşuları geliştirilmiş, ABD ve birçok Avrupa ülkesinde rutin aşı takvimine girmiştir. İngiltere’de konjuge meningokok C aşısının rutin uygulamaya girmesini takip eden dönemde, meningokok infeksiyonlarının sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır. İngiltere’de 1999 yılında tüm bebeklerde 2., 3. ve 4. aylarda aşılama ve yakalama kampanyası yapılmış, daha sonrasında büyük çocuk, adölesan ve 23 yaşına kadar olan genç erişkinlerde aşılama yapılmıştır. Aşının yaygın uygulamaya girmesi ile birlikte, taşıyıcılık oranlarında azalmaya paralel aşılınmayan kişilerde hastalık sıklığında azalma (toplumsal immünite) sağlanmıştır. Konjuge meningokok C aşısı uygulayan ülkelerde iki farklı yaklaşım tercih edilmektedir. İngiltere’de primer aşılama ile birlikte, tüm adölesanlara aşılama yapılırken, Hollanda ve Avustralya’da 12. ayda ilk doz, adölesan dönemde ise rapel doz uygulanmaktadır (25). Ülkemizde meningokok serogrup C ile ilişkili hastalık tablosu görülmediğinden monovalan konjuge meningokok C aşularının ülkemizde kullanılması düşünülmemiştir.

Afrika’da menenjit kuşağı diye tanımlanan bölgede epidemik menenjitlere neden olan serogrup A, menenjit vakalarının % 10’unda ölümle sonuçlanmaktadır. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü ile PATH arasındaki işbirliği sonucunda, bu bölgede kullanılmak üzere konjuge meningokok A aşısı (MenAfriVac®) geliştirilmiştir. Aşı ilk olarak 2010 yılı Aralık ayında Burkina Faso’da, 2011 yılında ise Mali ve Nijer’de uygulamaya başlanmıştır. İlk hedef olarak 1-29 yaş arası 20 milyon kişinin aşılınması ve aşının 22 ülke

de daha uygulamaya sokulması şeklindedir (26). Bu yaklaşım ile hastalığın yaş grubunda etkinlik yanında, 10 yılda bir yineleyen epidemilerden de korunuculuk sağlanması hedeflenmiştir.

Terminal kompleman eksikliklerinde (C5-C9, propperdin, Faktör H, Faktör D eksikliği) ve aspleni durumlarında 2 ay ara ile 2 doz meningokok aşısı yapılması, her 5 yılda bir ise rapel doz yapılması önerilmektedir. Tekrar doz 2-6 yaş arasındaki aşılamalar sonrasında 3 yıl içinde, 7 yaşından büyük çocuklarda 5 yılda bir uygulanmaktadır. Meningokok laboratuvarlarında çalışanlarda, hacilerde ve Sahra Afrika’sına seyahat edenlerde tek doz aşı yapılması önerilmektedir (27). Ülkemizde Menactra ve Menveo 2012 yılı içerisinde kullanıma girecektir. Ülkemizde hac ve ümre nedeni ile Suudi Arabistan’a gidecekler MenACWY-CRM (Menveo) ve askerlere rutin 4 değerlikli polisakarit meningokok aşısı uygulanmaktadır (Mencevax).

Sonuç olarak, Ülkemiz 2011 yılında hepatit A ve suçiçeği aşularının ulusal aşı şemasına ekleme kararı ile Avrupa ülkelerine yakın bir programa kavuşmuştur. Katastrofik seyri olan ve aşı ile korunabilir infeksiyon etkeni olan *N.meningitidis* için günümüzde etkili aşular bulunmaktadır. Bu değerlendirmeler göz önüne alındığında Ulusal Aşı Programına eklenebilecek aşıardan biri de konjuge meningokok aşısı olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Centers for Disease Prevention and Control. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-7):1-10.
- Bilukha OO, Rosenstein N.** Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2005;54(RR-7):1-21. PMID:15917737
- Anderson MS, Glode MP, Smith AL.** Meningococcal disease, “Feigin RP, Cherr JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 5. baskı” kitabında s.1265-1280, Saunders, Philadelphia 2004.
- Boulton RB, Alder SC, Mottice S, Catinella AP, Byington CL.** Invasive meningococcal disease, Utah, 1995-2005. *Emerg Infect Dis* 2007;13(8).
- Brouwer MC, Read RC, Van de Beek D.** Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:262-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70045-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70045-1)
- Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, et al.** A dose range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A C, W-135, Y, tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of the life and in young children *Vaccine* 2010;28-744.

7. **Ceyhan M, Yıldırım İ, Balmer P, et al.** A Prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey, *Emerg Infect Dis* 2008;14:1089-96. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1407.070938> PMID:18598630 PMCid:2600347
8. **Doğancı L, Baysallar M, Saraç MA, Haşçelik G, Pahsa A.** Neisseria meningitidis W135 Turkey, *Emerg Infect Dis* 2004;10-936.
9. **Badur S, Bakır M.** Aşı kitabı. Akademi Yayınevi, Meningokok aşılı, 245-53.
10. **Stephens DS, Greanwood B, Brandtzaeg P.** Epidemic meningitidis, meningococcaemia and Neisseria meningitidis, *Lancet* 2007;369:2196. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61016-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61016-2)
11. **Khatami L, Pollard AJ.** The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010;9:285-98. <http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.3> PMID:20218857
12. **Goria MC, Paiva MV, Salgueiro VC et al.** Antimicrobial susceptibility of Neisseria meningitidis strains isolated from meningitis cases in Brazil from 2006 to 2008, *Enterom Infect Microbiol Clin* 2011;29:85-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2010.07.016> PMID:21345528
13. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-2):1-35.
14. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES FDA/CBER/OVRR/DVRPA <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM246961.pdf>
15. **Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Gotschlich EC.** Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. *Pediatrics* 1977;60:673-80. PMID:411104
16. **Roberts J, Bryett K.** Incidence of reactions to meningococcal A and C vaccine among U.K. schoolchildren. *Public Health* 1988;102:471-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3506\(88\)80085-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3506(88)80085-4)
17. **Pace D, Pollard AJ, Messonier NE.** Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines, *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B30-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.003> PMID:19477560
18. **Bilukha OO, Rosenstein N.** National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the 57 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-7):1-21. PMID:15917737
19. **Pace D, Pollard AJ, Messonier NE.** Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines, *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B30-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.003> PMID:19477560
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(9):273. PMID:20224545
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(30):1018-9. PMID:21814165
22. **Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, et al.** Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents, *Clin Infect Dis* 2009;49(1):e1-10. <http://dx.doi.org/10.1086/599117> PMID:19476428
23. **Vesikari T, Karvonen A, Lindblad N, et al.** Immunogenicity of one dose of an investigational meningococcal tetravalent tetanus-toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine in toddlers and children after one year, 6th Annual Meeting of the World Society for Pediatric Infectious Diseases-WSPID, (Abstract 582) Buenos Aires, Argentina, 18-22 November (2009).
24. **Ostergaard L, Lebaqç E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D.** Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years, *Vaccine* 2009;27(1):161-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.075> PMID:18834910
25. **Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME.** Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27 Suppl 2: B51-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.063> PMID:19477562
26. **Sow SO, Okoko BJ, Diallo A, et al.** Immunogenicity and safety of a meningococcal A conjugate vaccine in Africans. *N Engl J Med* 2011;364:2293-304. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003812> PMID:21675889
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(3):72-6. PMID:21270745
28. **Dinleyici EC, Ceyhan M.** The dynamic and changing epidemiology of meningococcal disease at the country-based level: The experience in Turkey, *Expert Rev Vaccines* 2012 (in press). <http://dx.doi.org/10.1586/erv.12.29> PMID:22827237