

TÜRKİYE'DE YENİ AŞILARDA SÜRVEYANS

Rıza DURMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE
rizadurmaz@ymail.com

ÖZET

Aşı ile önlenabilir hastalıkların sürveyansı aşının hastalık yükü, ölüm oranları ve suşların serogrup/serotip veya genotipleri üzerindeki etkisi hakkında yararlı bilgiler vermektedir. Sürveyans sonuçlarıyla aşıların etkinliğini değerlendirmek veya daha etkili aşı formülasyonlarının geliştirilmesi mümkün olabilmektedir. Bu yazı aşı ile önlenbilir etkenlerden Rotavirus, Streptococcus pneumoniae ve Neisseria meningitidis'le ilgili sürveyans çalışmalarını içermektedir.

Anahtar sözcükler: *Neisseria meningitidis, rotavirus, Streptococcus pneumoniae, sürveyans, aşı,*

SUMMARY

Surveillance of the New Vaccines in Turkey

Surveillance studies of vaccine preventable disease provide useful data regarding the impacts of vaccine on the incidence of diseases and mortality rate, and on distribution of serogroup/serotypes or genotype of the strains. By using the results of surveillance, it will be possible to evaluate the efficacy of the vaccine and to develop more effective vaccines. This review included surveillance studies of the Rotavirus, Streptococcus pneumoniae and Neisseria meningitidis.

Keywords: *Neisseria meningitidis, rotavirus, Streptococcus pneumoniae, surveillance, vaccine*

Rotavirus (RV) Sürveyansı: Aşılama öncesi ve sonrası epidemiyolojik verilerin toplanıp değerlendirilmesi amacıyla birçok ülkede bölgesel RV sürveyansı çalışmaları yürütülmektedir. Böylece 2006 yılından itibaren dünyanın birçok ülkesinde aşı etkinliği ve RV'lara bağlı gastroenteritlerin prevalansı ile ilgili değerlendirmeler yapılmaktadır. Amerika, Avustralya, Finlandiya, Belçika, Brezilya, Fransa, İspanya gibi ülkelerde aktif sürveyans çalışmaları yapılmaktadır. Ülkeler, aşı öncesi dönemle aşı uygulandıktan sonraki dönemde RV sezonu boyunca iki yaş altı çocuklardaki RV'a bağlı herhangi bir akut gastroenterit epizodu ve RV gastroenteritine bağlı hospitalizasyonun oranlarını karşılaştırmaktadırlar. Ayrıca; laboratuvar yönüyle incelenen örnekler içerisinde RV pozitifliği (Seroloji ve RNA pozitifliği), RV'ların G/P serotiplerinin dağılımı ve elektroforetik göç profillerine bakılmaktadır^(8,32,35,49).

Avustralya Rotavirus Sürveyans grubu ülke genelinde 15 laboratuvarın işbirliğinde yürüttüğü çalışmada 2008'den itibaren yıllık

raporlar yayınlamaktadır. Bu raporlarda yıllar itibariyle incelenen örnek sayısı, RV pozitifliği, genotiplerin dağılımı ve kullanılan aşılarla bağlı olarak genotiplerdeki değişimler raporlanmaktadır⁽³²⁾. Brezilya Laboratuvara Dayalı Rotavirus Sürveyans grubu, 2005 yılından itibaren 18 Brezilya şehrinde akut gastroenteritli hastalardan alınan dışkı örneklerindeki RV pozitifliği, pozitifliğin yaşa göre dağılımı ve genotiplerin dağılımını incelemektedir. Brezilya'da dikkati çeken veri; Rotarix aşısının uygulanmasını takiben G2P[4] tipinin 2005'de % 9 olan oranının, 2008'de % 85'e yükselmiş olmasıdır⁽⁸⁾. Avustralya'da 2007 yılında aşı uygulamaya girmesinden iki yıl sonraki dönemde 10 ayrı merkezden incelenen 760 RV-ilişkili diyare olgularında aşıların etkinliği değerlendirildiğinde; Rotarix uygulanan illerde G2P[4], RotaTeq uygulananlarda ise G3P[8] dominantlığı dikkat çekmiştir⁽³¹⁾. Avusturya'da RV aşı etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada gastroenterit vakalarında aşı yapılmayan sezona kıyasla % 74 oranında bir azalma gözlenmiş

tir⁽³⁹⁾. Belçika'da her iki RV aşısı RotarixTM Kasım 2006 ve RotaTeqTM Haziran 2007 itibarıyla lisans almış olup, RotarixTM daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Aşıların kullanımını takiben yeni doğanların % 85'ten fazlası aşılanmıştır. RV pozitiflik oranı aşılama öncesi dönem olan 1986-2006 yılları arasında % 66.3 iken, bu oran aşılama sonrasında (2006-2009) % 6.4'e düşmüştür. Buna ilave olarak RV sezonunun kısaldığı da gözlenmiştir. RV aşıları Belçika'da çocuklarda görülen RV'lara bağlı vakaları önemli oranda azaltmıştır. Bunun yanında, aşı öncesi sezonlarla kıyaslandığında, G2 genotipi prevalansında artış gözlenmiştir⁽⁵³⁾. Rotarix aşılama programını takiben Belçika'da RV pozitif diyareli beş yaş altı çocuklardan dışkı inceleme oranı % 50 azalmıştır⁽⁴⁸⁾. İspanya'da RotaCOST araştırma grubu aşı etkinliğini takip etmektedir. Çalışmada; iki yaş altı akut gastroenteritli çocuklarda RV pozitifliğine bakılmakta ve aşıyla RV ilişkili akut gastroenteritlere bağlı hospitalizasyonun % 95 oranında azaldığı rapor edilmiştir⁽³⁵⁾. Fransa kliniğe dayalı sürveyans çalışmasıyla iki yaş altı çocuklarda RV'lara bağlı hospitalizasyondaki azalmayı takip etmektedir⁽⁴⁹⁾.

Yapılan kapsamlı bir derlemede aşıların etkinlikleri şöyle özetlenmiştir; Plasebo ile karşılaştırıldığında Rotarix (RV1) bütün RV diyarelerinde % 70, ciddi RV diyarelerinde % 80 koruma sağlamıştır. Benzer şekilde RotaTeq (RV5) için bu değerler sırayla % 73 ve % 77'dir. Her iki aşı hastaneyi gerektiren RV diyarelerini % 80 oranında önlemiştir. Güney Afrika, Malawi ve Avrupa'dan 8000'den fazla katılımcı üzerinde yapılan çok merkezli çalışmalarda; RV1 ciddi gastroenterit olgularında % 42 oranında azalma sağlayabilmektedir. RV5'le Finlandiya'da 1029 katılımcı üzerinde yapılmış olan bir çalışmaya göre bu değer % 72'dir. Yaşamın ikinci yılında RV1 aşısı herhangi bir şiddetteki RV diyareli bütün vakaların % 70'ini, ciddi RV diyarelerinin ise % 84'ünü engelleyebilmektedir. RV5 için bu değerler sırasıyla % 49 ve % 56 olarak kaydedilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Ülkemizdeki durum; RV antijen pozitifliği ve genotip dağılımı üzerine bölgesel çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizdeki RV sezonunun İzmir için Ekim ayında başlayıp Mayıs ayında sona erdiği⁽³³⁾, İstanbul'da Aralık ayında başlayıp

Mayıs ayında sonlandığı⁽²⁸⁾, Bursa'da Ekim sonu başlayıp Mart sonu bittiği kaydedilmiştir⁽²⁵⁾. Akut gastroenteritli beş yaş altı çocuklar arasında RV pozitifliği % 15.5-53 olarak bildirilmiştir^(6,9,28,33,37). Meral ve ark.⁽³⁷⁾ tarafından 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada Nisan 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 0-5 yaş arası 251 (108 kız, 143 erkek) olgu incelenmiştir. Bu olguların 53'ü (% 21.1) RV antijen pozitif olarak değerlendirilmiştir. G tiplerinden G1 % 16.1, G2 % 12.9, G3 % 38.7, G4 % 25.8 ve G1-G4 % 93.5 oranlarında saptanmıştır. P tipleri ise % 87.5 oranında P[8], % 8.3 [P6], % 4.2 [P9] olarak saptanmıştır. G/P kombinasyonu açısından incelendiğinde % 38.9 G3P[8], % 16.6 G2P[8], % 16.6 G4P[8] ve % 11.1 G1P[8] olarak bulunmuştur. Ülkemizde çoğunlukla G1-G4 genotiplerinin sirküle olduğu gözlenmiştir. G/P kombinasyonları açısından incelendiğinde G1P[8], G3P[8], G4P[8], G2P[4], G9P[8] genotiplerinin daha yoğun olduğu vurgulanmıştır^(6,7,9).

Beş yaş altı çocuklarda gözlenen akut gastroenteritlerde RV oranının ve genotip dağılımının tüm bölgeleri kapsayacak şekilde belirlenmesi ve genotip verilerinin güncelleştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu amaçla 17.08.2012 tarihinde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programları Başkan Yardımcılığı'na bağlı Bulaşıcı Hastalıklar, Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar ve Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlıklarının koordinasyonunda, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı'nın yürütücülüğünde Türkiye Rotavirus Sürveyans Ağı (TÜROSA) kurulmuştur. Ülke genelinde 32 merkezin destek ve katkılarıyla yürütülmekte olan TÜROSA çalışma grubu aşılama öncesi dönemde RV gastroenteritlerinin ülke genelindeki yükü ve yaygın G/P genotiplerinin dağılımı konusunda kapsamlı, güvenilir veriler ortaya koymayı amaçlamıştır. Ayrıca oluşturulacak çalışma merkezleri aşının uygulanmasıyla birlikte çalışmalarını devam ettirecek, seçilen aşıların RV hastalık yükü ve genotip dağılımı üzerindeki etkilerini araştıracaktır.

Streptococcus pneumoniae sürveyansı: Pnömonoklara karşı korunmak amacıyla geliştirilmiş iki grup aşı bulunmaktadır. Birincisi

1980'lerden beri var olan 23-bileşenli polisakkarit aşısıdır (PPV23). Polisakkarit aşının, erişkinler ve iki yaşın üzerindeki çocukları invaziv hastalıklara karşı koruduğu ancak, kolonizasyonu önleyemediği ve küçük çocuklarda etkili olmadığı bilinmektedir^(27,51). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2000 yılında, yedi farklı serotipin kapsül polisakkaritini (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotipleri) kapsayan ve difteri toksoid proteini CRM197'ye konjuge edilerek geliştirilen aşının bebekler ve küçük çocukları önemli oranda koruduğu ortaya konmuştur. PCV7 aşısı ilk uygulamaya girdiğinde gelişmiş ülkelerdeki küçük çocuklarda görülen invaziv pnömokok infeksiyonlarından sorumlu serotiplerin % 65-80'ni içermektedir⁽⁵¹⁾. Ancak invaziv hastalıklardan sorumlu dominant serotiplerde ülke ve zamana göre değişimler fark edilmiştir^(1,29,30). Bu gelişmelere paralel olarak aşının kapsamına giren serotipler genişletilerek 2009 yılında 10, 11 ve 13 bileşenli konjuge pnömokok aşıları geliştirilmiştir⁽⁵¹⁾. PCV10, serotip 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F polisakkarit kapsülü yanında protein D (outer membrane protein from nontypable *Haemophilus influenzae*), tetanoz toksoidi veya difteri toksoidi içermektedir. Protein D serotip 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 ve 23F için; difteri toksoidi serotip 19F için; tetanoz toksoidi ise serotip 18C için taşıyıcı olarak fonksiyon görmektedir. PVC11 serotip 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F polisakkaritleri ve *H.influenzae* yüzey protein D içermektedir. PVC13 serotip 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19A, 19F, ve 23F polisakkaritleri ve bunların her biri için taşıyıcı olarak kullanılan nontoksijenik difteri suşu olan CRM 197 içermektedir⁽⁵¹⁾. Bütün bu gelişmelere rağmen her geliştirilen serotip spesifik konjuge polisakkarit yeni aşı, kapsamında olmayan serotiplere karşı etkisiz kalmıştır. Ülkeler uygulanan aşının hastalık yükü ve invaziv hastalıklardan sorumlu serotiplerin kapsamındaki değişimleri takip etmek üzere sürveyans programları başlatmıştır. Sürveyans verileri aşının kapsamında olmayan serotiplerin daha dominant hale geldiği ve bunlara bağlı olarak invaziv pnömokok hastalık yükünde artışlar olduğunu ortaya konmuştur^(1,2,13).

Yeni çalışmalar sınırlı sayıda serotipe karşı koruyuculuk sağlayan polisakkarit antijenleri

yerine, pnömokok suşlarının tamamı veya çoğunluğu arasında korunmuş olan protein antijenlerine yönelmiştir. Yapılan çalışmalarda pnömokokkal hücre yüzeyinde bulunan ve hastalarda antikor oluşturabilen yaklaşık 140 protein antijen belirlenmiştir^(21,23). Bu proteinlerden aşı hedefi olarak üzerinde en fazla çalışma yapılmakta olanlar pnömokokkal yüzey protein A (PspA), pnömokokkal yüzey adezyon A (PsaA), kolin-bağlayıcı protein A (CbpA), sortaz A (SrtA), serin/treonin kinaz (StkP), pnömokokkal histidin triad (Pht), PcsB (Protein required for Cell wall Separation of group B streptococcus) ve çinko metalloproteaz B (ZmpB) gibi proteinlerdir^(23,36,38).

Ülkemizde 2008 yılı itibariyle 7 değerlikli konjuge pnömokok aşısı ulusal aşılama programına eklenmiştir. 2011 yılında 13 değerlikli aşıya geçilmiştir. Mevcut aşılama ülkemizdeki *S.pneumoniae* serotiplerini kapsayıcılığı ile ilgili olarak az sayıda yayın bulunmaktadır. Sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada iki yaş altındaki çocuklarda görülen invaziv pnömokokal hastalıklardan sorumlu serotiplerin % 56'sının 7 değerlikli aşı kapsamında olan serotiplerden oluştuğu gösterilmiştir⁽⁵²⁾. Diğer bir çalışmada menenjitli çocuklardan alınan beyin omurilik sıvısı örneklerinden izole edilen yaygın serotiplerin serotip 5, 19F, 1 ve 23F olduğu saptanmıştır⁽¹¹⁾. Yaş ayrımı yapılmaksızın menenjitli hastalar üzerinde yapılmış olan çalışmada ise serotip 23 (% 27.9), 19 (% 13.2) ve 14 (% 10.3) dominant serotipler olarak belirlenmiştir⁽¹⁸⁾. Taşıyıcılarda yapılan bir çalışmada ise yedi valanlı aşının pnömokok serotiplerinin % 59'nu, dirençli suşların ise % 82'sini kapsadığı gösterilmiştir⁽³⁾. "Pnömokokkal Hastalıklar Ulusal Laboratuvar Sürveyans Ağı" kapsamında ülkemizin farklı merkezlerinden gönderilen 90'ın üzerindeki invaziv izolatın analizinde serotip 19F (% 19.4), 23F (% 9.7), 1 ve 3 (% 6.9) ve 14 (% 5.7) dominant tipler olarak saptanmıştır. PCV7, PCV10 ve PCV13 konjuge pnömokok aşılarının invaziv serotipleri kapsayıcılık oranları sırasıyla % 40.3, % 52.8 ve % 65.3 olarak bulunmuştur. Çocuklardan alınan nazofarenks örneklerinden izole edilen 184 *S.pneumoniae* suşunun yarısı beş serotipte [19F (% 15.2), 6A (% 15.2), 23F (% 10.3) ve 6B (% 9.3)] yer almıştır. Noninvaziv izolatla-

rın PCV7 ve PCV13 kapsamındaki oranları % 46.2 ve % 62 olarak bulunmuştur (Yayınlanmamış veri, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı).

***Neisseria meningitidis* sürveyansı:** Meningokokun A, C, Y ve W-135 serogrupları için etkili olan bir tetravalan polisakkarit kapsül aşısı bulunmaktadır. Ancak, polisakkarit kapsüllerine karşı geliştirilen aşılardan koruyuculuğu, meningokok infeksiyonlarının çoğunun hedef grubu olan küçük çocuklarda kısa ömürlüdür⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Polisakkarit aşılardaki yetersizlikleri gidermek için polisakkarit-protein konjuge aşı çalışmaları ön plana çıkmıştır. Meningokokal A, C, Y, W-135 serogruplarının polisakkaritlerini içeren ve difteri toksoidinin taşıyıcı olarak kullanıldığı konjuge aşı 2005 yılında lisans almıştır ve ABD’de 11-55 yaş grubunda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda konjuge aşı ile aşılananlarda bir ay içerisinde dört serogruba karşı % 97 oranında koruyucu antikor yanıtının oluştuğu ve oluşan bağışık yanıtın üç yıldan daha uzun süre devam edebileceği görülmüştür⁽²⁴⁾. Bu tetravalan konjuge aşının en önemli eksikliği, serogrup B’ye karşı bağışık yanıt oluşturmamasıdır.

Serogrup B’ye karşı etkili olabilecek aşı adayları proteinlerden (genome-derived *Neisseria* antigen=GNA) GNA1994 (=NadA: *Neisseria* adhesin A), GNA2132 (=NHBA: *Neisseria* heparin-binding antigen), GNA1870 (=fHBP: factor H-binding protein), GNA1030 ve GNA2091 üzerinde oldukça yoğun çalışmalar devam etmektedir^(12,17,19,34,40,42,46). Bu proteinlerden bakteriyel faktör H bağlayan protein olarak bilinen meningokokal B dış membran proteini (MnB outer membrane protein) kullanılarak aşı geliştirilmesinde sona yaklaşmıştır. fHBP’nin baz dizi analizleri sonucunda A ve B olarak tanımlanan iki alt familyadan oluştuğu görülmüştür. Her alt familya içerisinde yer alan varyantlar arasında yüksek düzeyde korunmuşluk bulunmaktadır. Pfizer MnB aşı adayları karışım, her bir alt familyadan bir temsilci varyant (V1/alt aile B ve V3/alt aile A) içermektedir. Dört valanlı aşı kapsamında ise faktör H bağlama proteini (fHBP-varyant 1/altaile B), *Neisseria* adhezin A (NadA-varyant 3), *Neisseria* heparin bağlama antijeni (NHBA) ve dış membran vezi-

külü (OMV) yer almaktadır⁽²⁴⁾. Aşı adayları proteinleri üzerinde yapılmakta olan araştırmalarda değişik ülkelerden toplanan suşlar kullanılmış olmasına karşın⁽²²⁾, ülkemizdeki suşları kapsayan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

N.meningitidis serogrup B klinik izolasyonlarında aşı adayları proteinlerinin durumu ile ilgili çalışma Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda başlatılmıştır. Yapılan ön çalışmada; incelenen sekiz suştan üçünde NadA geninin varyant 1’i saptanmış, beş suşta ise bu gen bulunmamıştır. fHBP geni için iki farklı varyant saptanmıştır. Üç suş varyant 1.1 (alt aile B, subvaryant B24), dört suş varyant 2.21 (alt aile A, subvaryant A07) olarak belirlenmiş, bir suşun ise daha önceden yapılan gruplandırmaya uymadığı görülmüştür. NHBA geni incelenen suşların hepsinde saptanmış ve suşlar arasında anlamlı bir genetik farklılık belirlenmemiştir. Bu ön çalışmanın sonuçları şöyle sıralanabilir: 1) İncelenen suşların çoğunda NadA geni bulunmamış, bulunan suşlardaki NadA proteininin aminoasit dizilimi, aşıda kullanılan proteininkinden önemli ölçüde farklılık gösterdiği anlaşılmıştır. Bu veri, aşıda NadA proteinine karşı oluşacak immün yanıtın kapsayıcılığının düşük olacağını göstermektedir. 2) İki farklı aşı formülasyonunda yer alan fHBP proteininin (varyant 1 ve varyant 3) aminoasit dizilimi ile incelediğimiz suşların aminoasit formatı karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklılıklarının olduğu ve ayrıca incelenen suşlarda aşı kapsamında olmayan varyant 2’nin varlığı da gösterilmiştir. Sadece fHBP varyant 1’i içeren aşı, yeterli koruyuculuk sağlayamayacaktır. 3) NHBA antijeninin, tüm subvaryantlar ile çapraz koruma sağlaması nedeniyle bu antijenin yeterli koruyuculuk sağlayacağı düşünülmektedir⁽⁵⁾.

Meningokok gibi aşı ile önlenemez hastalıkların sürveyansı ile ilgili olarak birçok Avrupa ülkesinde European Center for Disease Prevention and Control’ün (ECDC) organizasyonunda yürütülen programlar bulunmaktadır⁽¹⁶⁾. Yürütülen sürveyans programı kapsamında aşılardan invaziv hastalık yükü, ölüm oranları, etken bakterilerin serogrup/serotiplerindeki dağılımı üzerine olan etkileri izlenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki epidemilerden sıklıkla A ve C serogrupları sorumlu tutulurken, endüstrileş-

miş ülkelerdeki infeksiyonlardan B ve daha düşük oranda da serogrup C sorumlu tutulmaktadır. ABD'deki serogrupların % 23'ü serogrup B, % 31'i serogrup C, % 35'i serogrup Y, % 11'i serogrup W-135 ve diğer gruplardır. Avrupa'da meningokokkal hastalık vakalarının büyük çoğunluğunun etkeni serogrup B ve C suşlarıdır. Avustralya'da ve Yeni Zelanda'da serogrup B en yaygın menenjit etkenidir. Sınırlı verilere göre Asya'da çoğu hastalığın etkeni serogrup A ve C'dir^(26,41,50).

Ülkemizde invaziv meningokok hastalığının insidansı ve serogrupların dağılımı ile ilgili olarak sınırlı veri bulunmaktadır. Bakteriyel menenjitin Türkiye'deki epidemiyolojisini incelemek için yapılan bir çalışmada; Şubat 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında klinik olarak akut menenjit tanısı konmuş 408 çocuktan (yaş 1 ay ile 17 yıl) 138'inde *N.meningitidis* saptanmıştır. Serogrup dağılımları; W-135: % 42.7, B: % 31.1, Y: % 2.2, A: % 0.7 ve serogrup belirlenemeyen % 23.2 olarak kaydedilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada üç yaş altı çocuklarda serogrup B, 4-16 yaş arasındakilerde ise serogrup W135 daha yüksek bulunmuştur. Yapılan bir derlemede; 2007 ve 2009 yıllarında devam eden sürveyans süresince serogrup B'nin anlamlı derecede arttığı, serogrup A'nın hafif arttığı, buna karşın W135'in insidansının düştüğü kaydedilmiştir. İlginç olarak aynı derlemede; 2011 yılının ilk 9 aylık verilerine göre W135'in predominant serogrup olduğu, bunu serogrup A'nın izlediği, serogrup B'nin ise yalnızca vakaların % 2.5'inde gözlemlendiği belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. Taşıyıcılıkla ilgili olarak yapılan çalışmalardan birinde yaşları 0-10 arasında sağlıklı 1382 çocuktan 17 (% 1.23)'sinde *N.meningitidis* saptanmış, 17 suşun serogruplarına göre dağılımı A (1 suş), B (5 suş), D (1 suş), W135 (1 suş) ve Y (9 suş) olarak saptanmıştır⁽⁴⁾. Yaşları 7-14 arasında olan sağlıklı 1128 çocuk üzerinde yapılan diğer bir çalışmada 71 çocukta (% 6.2) *N.meningitidis* üretilmiş, suşların 20'si serogrup A, 16'sı B, 25'i C, 2'si D ve 8'i W135 olarak tanımlanmıştır⁽²⁰⁾. Yaşları 7-19 arasında 1155 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan taramada *N.meningitidis* taşıyıcılığı % 10.4 olarak bulunmuş ve serogrup B % 47.5 oranla dominant serogrup olarak kaydedilmiştir⁽¹⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Akduman D, Ehret JM, Judson FN. Comparison of secular trends in pneumococcal serotypes causing invasive disease in Denver, Colorado (1971-2004) and serotype coverage by marketed pneumococcal vaccines, *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(11):1141-3.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01544.x>
PMid:17002617
2. Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies, *PLoS One* 2012; 7(8):e43619.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0043619>
PMid:22928005 PMCid:3425535
3. Bakir M, Yağci A, Akbenlioğlu C, Ilki A, Ulger N, Soyletir G. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children, *Eur J Pediatr* 2002; 161(3):165-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-001-0886-4>
PMid:11998917
4. Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled, *Eur J Epidemiol* 2001; 17(11):1015-8.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1020021109462>
PMid:12380714
5. Bakkaloğlu Z, Ötgün SN, Jefferies M, Durmaz R, Ertek M. *Neisseria meningitidis* serogrup B aşısı adayları proteinler ülkemiz izolatlarını ne kadar kapsıyor? XXXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, s.323, Aydın (2012).
6. Bozdayi G, Dogan B, Dalgic B et al. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey, *J Med Virol* 2008;80(4):733-40.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21120>
PMid:18297696
7. Cataloluk O, Iturriza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey, *Epidemiol Infect* 2005;133(4): 673-8.
<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268805003882>
PMid:16050513 PMCid:2870295
8. Carvalho-Costa FA, Volotão Ede M, de Assis RM et al. Laboratory-based rotavirus surveillance during the introduction of a vaccination program, Brazil, 2005-2009, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(Suppl 1):S35-41.

- <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fed5f>
PMid:21048523
9. Ceyhan M, Alhan E, Salman N et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study, *J Infect Dis* 2009;200 (Suppl 1):S234-8.
<http://dx.doi.org/10.1086/605056>
PMid:19817603
 10. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey, *Emerg Infect Dis* 2008; 14(7):1089-96.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1407.070938>
PMid:18598630 PMCid:2600347
 11. Ceyhan M, Yildirim I, Sheppard CL, George RC. Pneumococcal serotypes causing pediatric meningitis in Turkey: application of a new technology in the investigation of cases negative by conventional culture, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(3):289-93.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-009-0853-y>
PMid:20087750
 12. Comanducci M, Bambini S, Brunelli B et al. NadA, a novel vaccine candidate of *Neisseria meningitidis*, *J Exp Med* 2002;195(11):1445-54.
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20020407>
PMid:12045242 PMCid:2193550
 13. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 3):16-20.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02726.x>
PMid:19366365
 14. Dinleyici EC, Ceyhan M. The dynamic and changing epidemiology of meningococcal disease at the country-based level: the experience in Turkey, *Expert Review of Vaccines* 2012;11(5):515-8.
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.12.29>
PMid:22827237
 15. Ercis S, Köseoğlu O, Salmazadeh-Ahrabi S, Ercis M, Akin L, Haşçelik C. The prevalence of nasopharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage, serogroup distribution, and antibiotic resistance among healthy children in Cankaya municipality schools of Ankara province, *Mikrobiyol Bul* 2005;39(4):411-20.
PMid:16544542
 16. European Center for Disease prevention and Control (ECDC). Strategies for disease-specific programmes 2010-2013. www.ecdc.europa.eu.
 17. Feavers IM, Pizza M. Meningococcal protein antigens and vaccines, *Vaccine* 2009;27(Suppl 2):B42-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.001>
PMid:19481315
 18. Firat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Caylan R, Durmaz R. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of pneumococci strains isolated from meningitis patients, *Mikrobiyol Bul* 2006; 40(3):169-77.
PMid:17001845
 19. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein, *Infect Immun* 2004;72(4):2088-2100.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.72.4.2088-2100.2004>
PMid:15039331 PMCid:375149
 20. Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B et al. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of *Neisseria meningitidis* in primary school children in Manisa, Turkey, *Ann Acad Med Singapore* 2004;33(6):758-62.
PMid:15608834
 21. Giefing C, Meinke AL, Hanner M et al. Discovery of a novel class of highly conserved vaccine antigens using genomic scale antigenic fingerprinting of pneumococcus with human antibodies, *J Exp Med* 2008;205(1):117-31.
<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20071168>
PMid:18166586 PMCid:2234372
 22. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(29):10834-9.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0603940103>
PMid:16825336 PMCid:2047628
 23. Gong Y, Xu W, Cui Y et al. Immunization with a ZmpB-Based Protein Vaccine Could Protect against Pneumococcal Diseases in Mice, *Infect Immun* 2011;79(2):867-78.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00717-10>
PMid:21098102 PMCid:3028838
 24. Granoff DM. Review of Meningococcal Group B Vaccines, *Clin Infect Dis* 2010;50(Suppl 2):S54-65.
<http://dx.doi.org/10.1086/648966>
PMid:20144017 PMCid:2820413
 25. Hacimustafaoğlu M, Celebi S, Ağin M, Ozkaya G. Rotavirus epidemiology of children in Bursa, Turkey: a multi-centered hospital-based descriptive study, *Turk J Pediatr* 2011;53(6):604-13.
PMid:22389982
 26. 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
 27. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a

- meta-analysis, *CMAJ* 2009;180(1):48-58.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080734>
 PMid:19124790 PMCID:2612051
28. İlkaç M, Şahin A, Nazik H, Öngen B. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus sıklığının araştırılması ve rotavirus sezonunun takibi: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2012; 26(1):25-9.
 29. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines, *Int J Infect Dis* 2010;14(3):197-209.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.05.010>
 PMid:19700359
 30. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project, *PLoS Med* 2010;7(10):pii:e1000348.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000348>
 PMid:20957191 PMCID:2950132
 31. Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(Suppl 1):S48-53.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fef90>
 PMid:21183840
 32. Kirkwood CD, Roczo S, Boniface K, Bishop RF, Barnes GL. Australian Rotavirus Surveillance Group. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2010/11, *Commun Dis Intell* 2011; 35(4):281-7.
 33. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey, *Turk J Pediatr* 2003;45(4):290-4.
 PMid:14768791
 34. Madico G, Welsch JA., Lewis LA et al. The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance, *J Immunol* 2006;177(1): 501-10.
 PMid:16785547 PMCID:2248442
 35. Martínón-Torres F, Bouzón Alejandro M, Redondo Collazo L et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain, *Hum Vaccin* 2011;7(7):757-61.
<http://dx.doi.org/10.4161/hv.7.7.15576>
 PMid:21521947
 36. Melin M, Paolo ED, Tikkanen L et al. Interaction of Pneumococcal Histidine Triad Proteins with Human, *Complement Infect Immun* 2010;78(5):2089-98.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00811-09>
 PMid:20194599 PMCID:2863542
 37. Meral M, Bozdayı G, Ozkan S, Dalgıç B, Alp G, Ahmed K. Rotavirus prevalence in children with acute gastroenteritis and the distribution of serotype and electropherotypes, *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1):104-12.
 PMid:21341165
 38. Moreno AT, Oliveira MLS, Ferreira DM et al. Immunization of Mice with Single PspA Fragments Induces Antibodies Capable of Mediating Complement Deposition on Different Pneumococcal Strains and Cross-Protection, *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(3):439-46.
<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00430-09>
 PMid:20089795 PMCID:2837969
 39. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: impact on hospitalization rates in austrian children, *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(4):319-23.
 PMid:19935446
 40. Pizza M, Scarlato V, Masignani V et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing, *Science* 2000;287(5459):1816-20.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.287.5459.1816>
 PMid:10710308
 41. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl 12):S274-9.
 PMid:15597069
 42. Rinaudo CD, Telford JL, Rappuoli R, Seib KL. Vaccinology in the genome era, *J Clin Invest* 2009;119(9):2515-25.
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI38330>
 PMid:19729849 PMCID:2735939
 43. Riordan A. The implications of vaccines for prevention of bacterial meningitis, *Curr Opin Neurol* 2010;23(3):319-24.
<http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283381751>
 PMid:20173637
 44. Schneider MC, Exley RM, Chan H et al. Functional significance of factor H binding to *Neisseria meningitidis*, *J Immunol* 2006;176(12): 7566-75.
 PMid:16751403
 45. Serruto D, Serino L, Masignani V, Pizza M. Genome-based approaches to develop vaccines against bacterial pathogens, *Vaccine* 2009;27(25-26):3245-50.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.072>
PMid:19200820
46. Serruto D, Spadafina T, Ciucchi L et al. Neisseria meningitidis GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(8):3770-5.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0915162107>
PMid:20133713 PMCID:2840514
47. Soares-Weiser K, Maclehorse H, Bergman H et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use, *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008521.
PMid:22336845
48. Strens D, Schoor JV, Stanfaert B. To investigate the effect of pediatric vaccination on rotavirus disease burden in Belgium. 27th Annual meeting of the European Society of Pediatric Infectious Diseases, Brussels, Belgium, 9-13 June 2009.
49. Tate JE, Parashar UD. Monitoring impact and effectiveness of rotavirus vaccination, *Expert Rev Vaccines* 2011;10(8):1123-5.
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.11.94>
PMid:21854307
50. Trotter CL, Chandra M, Cano R et al. A surveillance network for meningococcal disease in Europe, *FEMS Microbiol Rev* 2007;31(1):27-36.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00060.x>
PMid:17168995
51. WHO. Pneumococcal vaccines, *Weekly Epidemiological Record* 2012;87(14):129-44. <http://www.who.int/wer>.
52. Yalçın I, Gurler N, Alhan E et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* diseases isolates from children in Turkey 2001-2004, *Eur J Pediatr* 2006; 165(9):654-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-006-0128-x>
PMid:16602003
53. Zeller M, Rahman M, Heylen E et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium, *Vaccine* 2010;28(47):7507-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.004>
PMid:20851085

Eş Zamanlı Oturum: Panel 5 sunularından

**ÇOK İLACA DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALAR: SORUNLAR VE ÇÖZÜM
ÖNERİLERİ**

Yöneten: **Volkan KORTEN**

- Çok ilaca dirençli mikroorganizmaların laboratuvar tanısı: Güncel durum ve sorunlar
M. Ufuk HASDEMİR
- Çok ilaca dirençli Gram pozitif bakteriler (MRSA ve VRE): Tedavi ve kontrol
Volkan KORTEN