

## Rotavirus aşılıarı

### Rotavirus vaccines

Zafer Kurugöl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Özet

Rotavirüs, tüm dünyada bebek ve küçük çocuklarda görülen ishallerin, özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritin en önde gelen nedenidir. Hemen tüm çocuklar beş yaşına kadar enfekte olurlar ve hastalık özellikle 4-36 ay grubunda dehidratasyon ve asidozla ağır seyrederek ölüme neden olabilir. Rotavirüsler, her yıl iki milyondan fazla hastane yatışına ve yaklaşık 600 bin ölüme sebep olmaktadır. Rotavirüs ishallerinin önlenmesinde tek yöntem rotavirüs aşılmasıdır. İlk "reassortant" rotavirüs aşısı, tetravalan maymun-insan "reassortant" rotavirüs aşısı (Rotashield) ABD'de 1998'de lisans aldı ve aşı şemasına dahil edildi. Ancak, aşı ile invajinasyon arasında ilişki olduğu gerekçesiyle kısa bir süre içinde kullanımdan kaldırıldı. Sonraki yıllarda, iki yeni rotavirüs aşısının [monovalan human rotavirüs aşısı (HRV, Rotarix) ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirüs aşısı (PRV, RotaTeq)] etkinliği ve güvenilirliği yaklaşık 130 000 bebekte yapılan geniş çalışmalarla değerlendirildi. Bu çalışmaların sonuçları, her iki yeni rotavirüs aşısının, ishale, özellikle ciddi ishale karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını gösterdi. Rotavirüs aşılıarının, rotavirüs olgularını (%74), ağır olguları (%98) ve hastane yatışlarını (%96) azaltması beklenmektedir. Rotavirüs aşılıarı ile invajinasyon riskinin artmadığı gösterilmiştir. Günümüzde, bu iki yeni rotavirüs aşısı ülkemizde dahil olduğu 90'dan fazla ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir. ABD yanında Venezüella, Brezilya, Panama, Meksika ve Avusturya gibi ülkelerde aşı takvimine dahil edilmiştir. Aşı ağız yoluyla 2 ve 4. ayda olmak üzere iki dozda (HRV için) veya 2, 4 ve 6. ayda olmak üzere üç dozda (PRV için) uygulanır. İlk doz bebek 6-12 haftalık iken uygulanmalı ve aşılama 12-14 haftadan sonra başlanılmamalıdır ve aşılama 24. haftadan (HRV için) veya 32. haftadan önce (HRV için) tamamlanmalıdır. (*Türk Ped Arş 2007; 42 Özel Sayı: 36-42*)

**Anahtar kelimeler:** Bebek, "reassortant" rotavirüs aşılıarı, rotavirüs

#### Summary

Rotavirus is a major cause of acute gastroenteritis worldwide and infects almost all children in the first 5 years of life, with severe, dehydrating gastroenteritis occurring primarily among children 4 to 36 months of age. Rotavirus causes an estimated 600,000 deaths and more than 2 million hospitalizations each year. A tetravalent, rhesus-human reassortant rotavirus vaccine (Rotashield) was licensed in 1998 for routine immunization of infants in the United States. However, the vaccine was subsequently withdrawn because of a likely association with intestinal intussusception. Recently, the efficacy and safety of two new rotavirus vaccines, the monovalent human rotavirus vaccine (HRV, Rotarix) and the pentavalent human-bovine reassortant vaccine (PRV, RotaTeq), was evaluated in large scale trials of more than 130,000 infants. The two new rotavirus vaccines have shown good clinical efficacy in preventing rotavirus gastroenteritis, especially severe disease. These vaccines prevent about 74 percent of all rotavirus cases and about 98 percent of the most severe cases, including 96 percent of rotavirus cases requiring hospitalization. There was no association between the new rotavirus vaccines and increased risk of intussusception. Today, these two new rotavirus vaccines have been licensed in more than 90 countries and are used routinely in several countries such as USA, Mexico, Brazil, Venezuela and Panama. Vaccine doses should be administered at 2 and 4 months of age (2 doses for HRV) or at 2, 4, and 6 months (3 doses for PRV). The first dose should be administered between 6 and 12 weeks of age; immunization should not be initiated for infants older than 12 weeks of age (for PRV) or 14 weeks of age (for HRV). All doses of vaccine should be administered by 24 weeks of age (for HRV) or 32 weeks of age (for PRV). (*Turk Arch Ped 2007; 42 Suppl: 36-42*)

**Key words:** Infant, reassortant rotavirus vaccines, rotavirus

Rotavirüs, tüm dünyada beş yaş altı çocuklarda görülen akut enfeksiyöz ishallerin en önde gelen nedenidir (1-3). Rotavirüs ishalleri, gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerin sorunudur. Gelişmiş ülkelerde hastalığa neden olurken, gelişmekte olan ülkelerde hem hastalığa hem de ölüme neden olurlar. Rotavirüsler, dünya genelinde yılda 500 bin, günde yaklaşık 1600 çocuğun ölümün-

den sorumludurlar (4). Bir başka deyişle, dünya genelinde her dakika bir çocuk rotavirüs ishali nedeniyle kaybedilmektedir.

Gelişmiş ülkelerde ise hastalığa, hastane yatışlarına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Örneğin, ABD'de beş yaş altı çocuklarda tüm hastaneye yatışların %10-12'sinden rotavirüs ishalleri sorumludur (4). Rotavirüs

hastalığının sadece ABD'ye getirdiği ekonomik yükün yılda bir milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (5). Rotavirüs gastroenteriti nedeniyle dünya genelinde her yıl yaklaşık 25 milyon çocuk doktora başvurmakta ve iki milyon çocuk hastaneye yatırılmaktadır.

Türkiye'de son 15 yılda yürütülen ishali hastalıklarla mücadele programı ve ağızdan sıvı tedavisinin yaygınlaşması ile ishal ölümleri önemli derecede azalmıştır. Beş yaş altı çocuk ölüm nedenleri arasında ikinci sıradan yedinci sıraya gerilemiştir (6). Ancak, ülkemizde ishal sıklığında gerileme olmamıştır, ishali hastalıklar önceki yıllara benzer sıklıkta görülmeye devam etmektedir. Türkiye'de rotavirüs gastroenteriti epidemiyolojisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (7-12). Bu çalışmalarda, beş yaş altı çocuklarda görülen ishallerin %15-50'sinden rotavirüslerin sorumlu olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu geniş aralığın görülmesinin çeşitli nedenleri olabilir.

Rotavirüs epidemiyolojisi çalışmalarının,

√ Beş yaş altındaki çocuklarda,

√ Yeterli sayıda hastada,

√ En az bir yıl süre ile ve

√ Uygun tanı yöntemi (ELISA testi) kullanılarak yapılması önerilmektedir.

Tablo incelenirse, en düşük ve en yüksek sıklığın gösterildiği çalışmalarda, ELISA değil lateks aglutinasyon (LA) yönteminin kullanıldığı görülür. Yine bir kısım çalışmalar, hedef grup olan beş yaş altı çocuklarda değil 0-14 gibi başka yaş gruplarında yapılmıştır. Bazı çalışmalarda, hasta sayısı çok düşüktür veya izlem süresi bir mevsimle sınırlı kalmıştır. Bu nedenle, tüm ülkeyi temsil edecek şekilde yeterli sayıda hasta ile ve en az bir yıl sürede yapılan, uygun tanı yönteminin kullanıldığı çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. Ancak, yine de şimdiye kadar yapılan çalışmalara dayanarak şu sonuçlara varabiliriz:

**Tablo 1. Türkiye'de yapılan rotavirus çalışmaları**

İsim	Yapıldığı yer	Süre	Yaş grupları	Hasta sayısı	Olgu sayısı	Sıklık (%)	Yöntem	Yıl
Ceyhan	Ankara		0-2	403	61	16,3	RNA elektroforez	1987
Yıldırım	Ankara	12 ay	0-2	106	31	29,0	ELISA	1992
Kanra	Ankara	12 ay	0-5	187	40	21,5	ELISA	1992
Yıldırım	Ankara	12 ay	0-2	106	31	29,0	ELISA	1992
Çelebi	Erzurum		0-2	200	48	24,0	ELISA	1992
Bora	Istanbul		0-14	56	28	50,0	LA	1992
Çoşkun	İzmir		0-5	39	7	20,5	ELISA	1993
Gültekin	Sivas		0-6	111	14	13,0	LA	1993
Gökay	Istanbul		0-2	125	58	46,4	ELISA	1995
Kükner	Ankara	12 ay	0-14	110	28	25,0	ELISA	1993
Türkoğlu	Istanbul	6 yıl	0-14	826	210	25,4	ELISA / LA	1993
Ergüven			0-14	519	110	21,2	ELISA	1994
Akbulut	Istanbul		0-3	120	38	31,6	ELISA	1994
Hilmioğlu	İzmir	6 ay yaz-sanbahar	0-5	57	13	23,0	ELISA	1994
Başustaoğlu	Ankara	yaz-kış	0-14	368	62	16,8	ELISA	1995
Baysallar	Ankara		0-14	80	17	21,2	ELISA	1995
Göçmen	Istanbul		0-14	160	21	13,1	ELISA	1995
Öztürk			0-5	187	39	21,2	ELISA /LA	1995
Aşçı	Elazığ		0-6	200	59	30,0	ELISA	1996
Özsan	Ankara	kış-ilkbahar	0-14	86	18	22,0	Jel Elektroforez	1997
Karlıgil	Gaziantep	18 ay (2 kış)	0-6	46	9	19,6	Stat-Pak	1999
Akdoğan	Kayseri	12 ay	0-6	217	71	32,0	ELISA / LA	1999
Şıklar	Ankara	10 ay	0-2	88	20	22,4	ELISA	2000
Tüngör	Manisa	12 ay	0-2	138	24	17,4	ELISA	2001
Ulukanlıgil	Ş.Urfa	12 ay	0-5	218	17	7,8	LA	2001
Kurugöl	İzmir	12 ay	0-5	920	366	39,8	ELISA	2003
Çataloluk	Gaziantep	18 ay	0-5	508	119	23,4	ELISA	2004
Çiçek	İzmir	18 ay	0-5	219	107	48,9	Hücre kültürü	2006
Ceyhan	Türkiye	1 yıl	0-5	333	196	57	ELISA	2006

1. Rotavirüs ishali, dünyanın hemen her ülkesinde olduğu gibi ülkemiz için de sık rastlanan, hastane yatışlarına ve hastalığa neden olan önemli bir sağlık sorunudur.

2. Ilıman iklim kuşağındaki diğer ülkelerde olduğu gibi kış aylarında tepe yapar.

3. Olguların önemli bir kısmı, iki yaş altındaki çocuklardır. Çocukların hemen tümü üç yaşına kadar rotavirüs ile enfekte olmaktadır.

Rotavirüs ishalleri, rotavirüs dışı ishallerle göre daha ağır seyrederek, daha çok hastane yatışına neden olur. Uzun süreli ishale neden olarak malnütrisyona yol açabilir (10).

İzmir’de ishal nedeniyle hastaneye başvuran 920 çocukta yaptığımız bir çalışmada, rotavirüslerin beş yaş altı çocuklarda görülen ishalin, özellikle de hastane yatışlarına sebep olan ağır ishalin en sık nedeni olduğu (olguların %39,8’inde, hastaneye yatanların %53’ünde elde edildi) gösterildi (10).

Bu ağır hastalık yükü nedeniyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de rotavirüs gastroenteritlerinden korunma gereksinimi vardır. Akut gastroenteritlerden korunmada, anne sütü, el yıkama, oyuncakların dezenfeksiyonu gibi önlemlerin yeri yadsınmaz. Ancak, bakteriyel gastroenteritlerden korunmada önemli olan kişisel ve toplumsal temizlik kuralları, rotavirüs enfeksiyonlarının önlenmesinde etkili değildir. Çünkü, rotavirüsler dış çevre koşullarına dayanıklıdır. Demokratik virus olarak da tanımlanan rotavirüslerin neden olduğu gastroenteritler, temizlik koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür (1). Bu nedenle rotavirüs ishalinin önlenmesinde tek yöntem rotavirüs aşılmasıdır (13,14).

### Rotavirüs aşılı

Rotavirüs enfeksiyonları belirtisiz enfeksiyondan ağır dehidrasyonla seyreden ölümcül gastroenterite kadar geniş bir klinik yelpaze oluşturur. İlk doğal rotavirüs enfeksiyonu, genellikle 4-36 aylık bebeklerde görülür ve ishal, kusma ve dehidratasyon ile ağır bir seyir gösterir. Sütçocukları, genelde 1-3 rotavirüs enfeksiyonundan sonra immün olur. Önceden geçirilmiş iki rotavirüs enfeksiyonu, orta ve ciddi ishale karşı hemen hemen %100 koruma sağlar. Dolayısıyla, ilk doğal rotavirüs enfeksiyonu, sonraki enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini anlamlı olarak azaltır. Rotavirüs aşısından beklenen de, doğal rotavirüs enfeksiyonuna benzer immünite oluşturarak, orta/ciddi enfeksiyona karşı koruması, hastane yatışları ve ölümleri önlemesi, hastalanma oranı ve ekonomik kayıpları azaltmasıdır (15). Rotavirüs aşılılarından, hafif rota ishaline ve tekrar enfeksiyona karşı korunmak gibi bir beklentimiz yoktur (16).

İnsan rotavirüslerini hücre kültüründe üretmek çok zordur. Bu nedenle, ilk rotavirüs aşı çalışmaları “jennerian” bir yaklaşımla başlamış, yani hücre kültüründe daha kolay üreyen hayvan rotavirüsleri “attenüe” edilerek aşı çalışmaları başlatılmıştır. Hayvan kökenli rotavirüs aşılı

Avrupa ve Afrika’da çok sayıda çalışmada denenmiştir (17). Ancak, beklendiği kadar etkili olmamaları nedeniyle üretimden kaldırılmışlardır (18,19).

Hayvan kökenli aşılılarla bu başarısız deneyimlere rağmen, insan rotavirüslerin yapısının daha iyi anlaşılması ve hayvan rotavirüsleri ile insan rotavirüslerin aynı ortamda bulduklarında “reassortant” viruslar oluşması bilgileri kullanılarak aşı çalışmaları sürdürülmüştür. İlk olarak, serotip 3 RRV (maymun rotavirüs) ile serotip 1 insan rotavirüsü çaprazlanarak, yeni bir “reassortant” virus elde edilmiştir. Bu “reassortant” virus, hem serotip 1 insan rotavirüsünün antijenik özelliklerini taşımakta, hem de RRV’nin hücre kültüründe kolay üreyebilme yeteneğine sahiptir. Böylece geliştirilen ilk “reassortant” rotavirüs aşısı, tetravalan maymun-insan reassortant rotavirüs aşısı (RRV-TV, Rotashield, Wyeth-Lederle) ABD’de 31 Ağustos 1998’de kullanım lisansı almış ve 1999 yılı rutin aşı şemasına dahil edilmiştir. Ancak, bir milyon doz aşı uygulaması ile 15 invajinasyon olgusu bildirilmesi üzerine CDC, Temmuz 1999’da rotavirüs aşılmasını durdurdu. Daha sonra yapılan iki bağımsız çalışma sonuçlarına dayanılarak, Ekim 1999’da aşı kullanımdan kaldırıldı (20).

Bu umut kırıcı deneye rağmen rotavirüs aşı çalışmaları sürdürüldü. İki yeni rotavirüs aşısı (monovalan human rotavirüs aşısı [Rotarix, GlaxoSmithKline] ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirüs aşısı [RotaTeq, Merck]) ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmış ve 2006 yılından itibaren, bu iki aşı 70’den fazla ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir (4).

Bu yazıda, öncelikle bu iki yeni rotavirüs aşısı üzerinde durulacaktır.

### Pentavalan human-bovine “reassortant” rotavirüs aşısı (PRV, RotaTeq)

WC-3 bovine rotavirüs G6 P5 [7] ile insan VP7 G1-G4 ve VP4 P1A[8] reassortantı pentavalan aşısıdır (Tablo 2). P1A, en sık rastlanan insan P tipidir, ılıman iklimde görülen gastroenteritlerin %90’ından fazlasında elde edilir. Böylece, aşının içerdiği beş “reassortant” rotavirüs, son 20 yılda gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde elde edilen suşların %85’inden fazlasını kapsar (21).

Aşı oral yolla üç doz uygulanır. İki doz arasında en az dört hafta olması önerilir. Koruyuculukta, serotipe özgül nötralizan antikorların (homotipik immünite) en önemli olduğu savına dayanır.

Pentavalan human-bovine “reassortant” rotavirüs aşısının invajinasyon riskini değerlendirmek amacıyla, 2001 yılında Finlandiya ve ABD’de plasebo-kontrollü bir çalışma başlatıldı (22). Bu çalışmada, 6-12 haftalık bebeklere 4-10 hafta arayla üç doz (en son aşı dozu 32 haftayı geçmeyecek şekilde) PRV veya plasebo uygulandı. Daha sonra, orta Amerika ülkeleri, İsveç, Almanya, Belçika, İtalya ve Tayvan’ın da katılımıyla çalışmaya alınan bebek sayısı 71 725’e ulaştı. Bu geniş çalışma grubunda, herhangi bir aşı dozundan sonraki 42 gün içinde plasebo gru-

bunda beş, aşı grubunda altı invajinasyon olgusu saptandı. PRV'nin ilk dozundan sonra bir yıllık izlem sürecinde aşı grubunda 12, plasebo grubunda ise 15 invajinasyon olgusu bildirildi. İnvajinasyon için göreceli risk 42 gün içinde 1,6 (95% CI, 0,4-6,4) ve bir yılda 0,9 (95% CI, 0,4-1,9) olarak saptandı. Bu çalışmada, PVR aşısının etkinliği de değerlendirildi ve ishale karşı etkinliğinin %74, ağır ishale karşı %98 olduğu gösterildi (Tablo 3).

PRV aşısının invajinasyon dışında görülebilecek olası yan etkilerinin değerlendirildiği, 11 722 çocukta yapılan REST çalışmasında, 42 günlük izlem içerisinde, ishal, kusma, ateş, iritabilite ve hemotokeziya gibi olası yan etkilerin plesobodan fazla olmadığı saptandı. Böylece aşının sadece invajinasyon için değil diğer olası yan etkiler açısından da güvenilir olduğu gösterildi.

### **Monovalan human rotavirüs aşısı (HRV, RIX4414 suşu, Rotarix)**

Canlı, "attenüe", insan rotavirüs aşısıdır. G1P[8] suşunu içerir (Tablo 2). Aşı, korunmada homotipik antikor yanıtı kadar heterotipik antikor yanıtının da önemli olduğu savına dayanır. Monovalan human rotavirüs aşısı (HRV) ile G1 yanında ile benzer VP4 ve VP7 antijenleri içeren G3, G4 ve G9 serotiplerine karşı da nötralizan antikor yanıtı oluşmaktadır (23). Aşının altı haftalıktan itibaren ağız yoluyla iki doz (en az dört hafta arayla) uygulanması önerilir. HRV, 2-8°C'de depolanmalı ve saklanmalıdır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra hemen kullanılması önerilir.

Monovalan human rotavirüs aşısının immünojenitesi ve güvenilirliği ilk kez Belçika'da erişkinlerde, Almanya'da bir yaş üstü çocuklarda denendi. Daha sonra, Finlandiya'da bebeklerde bir pilot çalışma başlatıldı. Bu çalışmada, 2 ve 4. ay şemasıyla iki doz uygulandığında, HRV'nin etkinliğinin %73, ağır rotavirüs gastroenteritine karşı koruyuculuğunun ise %90 olduğu gösterildi (24) (Tablo 4).

Güney Amerika'da yapılan daha geniş, çift kör, plasebo-kontrollü çalışmada ise HRV aşısının etkinliği ve invaji-

nasyon riski değerlendirildi. On bir Güney Amerika ülkesinin katıldığı ve 63 225 bebeğe aşı (31 673 bebek aşı grubu) veya plasebo (31 552 bebek plasebo grubu) verilen çalışmada HRV, 2 ve 4. ayda bebelere iki doz uygulandı. Her hangi bir aşı dozundan sonraki 31 gün içinde plasebo grubunda dokuz, aşı grubunda üç invajinasyon olgusu saptandı. HRV'nin ilk dozundan sonra 100 günlük izlem sürecinde (bebekler altı aylık olduğunda) aşı grubunda dokuz, plasebo grubunda ise 16 invajinasyon olgusu görüldü (göreceli risk=0,56) (25). Bu sonuç, aşının invajinasyona yol açmadığı gibi invajinasyondan koruduğunu göstermektedir.

Çalışma grubundaki 20 000 sütçocuğunun bir yıllık izleminde, aşının ağır rotavirüs gastroenteritine karşı koruyuculuğunun %85, ağır dehidratasyonla seyreden rotavirüs gastroenteritine karşı koruyuculuğunun ise %100 olduğu saptandı (25). Monovalan human rotavirüs aşısı, G1 serotipine karşı (%92) etkili olduğu gibi benzer VP4 ve VP7 antijenleri içeren G3 (%88), G4 ve G9 (%91) serotiplerine karşı da yüksek oranda koruyuculuk sağlamaktaydı. Farklı VP4 ve VP7 antijenleri içeren G2 tipine karşı ise %41-67 koruyuculuk sağladığı gösterildi (25,26).

Sonuç olarak, yaklaşık 130 000 bebekte yapılan çalışmaların sonuçları, her iki yeni rotavirüs aşısının (HRV ve PRV), ishale, özellikle ciddi ishale karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını göstermektedir. İlk doz bebek 6-12 haftalık iken uygulandığında ve aşılama 8. aydan önce tamamlandığında invajinasyon riskinin artmadığı gösterilmiştir.

### **Rotavirüs aşısı için Amerikan Pediatri Akademisi önerileri**

Rotavirüs aşısının (bu ülkede sadece RotaTeq kulanıldığı için öneriler bu aşı için yapılmıştır) 2, 4 ve 6. aylarda üç doz yapılması önerilir (28). Rotavirüs aşısının ilk dozu 6-12 haftalık iken uygulanmalıdır. Sonraki dozlar 4-10 hafta ara ile verilerek, üç doz aşılama 32 haftaya kadar tamamlanmalıdır. Aşı, 32. haftadan sonra uygulanmamalıdır.

**Tablo 2. Yeni rotavirus aşılıarı**

	<b>Rota Teq (PRV)</b>	<b>Rotarix (HRV)</b>
<b>Kaynak</b>	Bovine/Human "reassortant"	Human attenüe strain
<b>İçeriği</b>	Pentavalan (WC-3 bovine/insan G1-G4 tip ve WC-3/insan P tip reassortantı)	Monovalan (insan serotip G1)
<b>Doz sayısı</b>	3 doz	2 doz
<b>İnvajinasyon</b>	70 301 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı*	63 325 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı*
<b>Ağır rotavirus isheline karşı koruyuculuk **</b>	%98***	%85***
<b>Avantajları</b>	Güvenilir, immünojenitesi geniş, bağırsakta çoğalması sınırlı	Güvenilir, tek virus suşu olması, iki doz uygulanması
<b>Dezavantajları</b>	Kompleks aşı, 3 doz uygulama	Non P1 serotiplere karşı düşük etkinlik

\* İlk doz bebek 90 günlük olmadan önce verildiğinde

\*\* Faz 3 çalışmalarının sonuçları

\*\*\* Farklı skorlama sistemleri kullanılmıştır, bu nedenle karşılaştırılması uygun değildir

Aşının ilk dozu, bebek 12 haftanın üzerinde ise başlanmamalıdır (elimizde güvenlik açısından yeterli veri olmadığı için). Ancak herhangi bir nedenle, ilk PRV dozu 13 hafta veya sonrasında yapılmışsa, aşılama şeması önerildiği şekilde tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk PRV aşı dozunun yapılma zamanı ikinci veya üçüncü dozun etkinliğini ve güvenirliliğini etkilemez.

Rotavirüs aşı şeması tamamlanmadan önce rotavirüs gastroenteriti geçiren bebeklere de rotavirüs aşısı başlanmalı veya aşılama şeması tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk doğal enfeksiyon genellikle kısmi immünite sağlar.

Anne sütü emme aşı etkinliğini azaltmaz, anne sütü emen ve emmeyen bebeklerde aşı etkinliği benzer bulunmuştur.

Diğer aşılarda olduğu gibi, ateşli veya ateşsiz hafif hastalık rotavirüs aşısı için de engel değildir. Orta ve şiddetli hastalığı olan bebekler, hastalığın akut dönemi iyileşir iyileşmez aşılanabilir. Hafif ishal aşı yapılması için engel oluşturmaz, özellikle bebek ilk aşı için 12 haftayı geçecekse aşı uygulanması önerilir. Orta ve şiddetli ishal olgularında aşılamanın ertelenmesi önerilir, bu olgulara iyileşince aşı uygulanır.

Rotavirüs aşılı, DBT, DTaB, Hib, IPV, hepatit B ve konjüge pnömokok aşılı ile birlikte uygulanabilir (27). Oral poliyo aşısı ile birlikte uygulanması ile ilgili yeterli veri bulunmamasına rağmen, çalışmalar tamamlanana kadar birlikte uygulanmasında bir sakınca olmadığı bildirilmektedir.

Aşı yapıldıktan hemen sonra bebeğin kusması veya tükürmesi durumunda tekrar aşı uygulamasına gerek yoktur. Daha sonraki rotavirüs aşı dozlarının önerilen aralıklarla verilmesi önerilir. Bu konuda yeterli çalışma yoktur. Bu öneriler yeni bilgiler ışığında tekrar değerlendirilebilir.

Aşı veya bileşenlerine aşı duyarlı olan veya önceki dozlarda bu tip tepkimesi olan bebeklere aşı uygulanamaz.

Tablo 3. Pentavalan human-bovine "reassortant" rotavirus aşısı (PRV) etkinliği (19)			
Rotavirus Gastroenteriti	PRV (n=328)	Plasebo (n=322)	Aşı etkinliği* (%)
Tüm	8	40	74
Orta ve ağır **	5	28	81
Ağır ***	0	8	98

\* p <0,001  
\*\* Clark skoru ≥ 8/24  
\*\*\* Clark skoru ≥ 16/24

Tablo 4. Human G1 rotavirus aşısının (HRV, RIX4414 suşu), aşılama izleyen iki rotavirus döneminde etkinliği (22)			
Rotavirus gastroenteriti	HRV (n=245)	Plasebo (n=123)	Aşı etkinliği* (%)
Tüm	13	23	72
Ağır	3	10	85

\*Vesikari skorlamasına göre

Doğuştan immun yetersizliği olan hastalarda ve kemik iliği nakli veya solid organ nakli olanlarda ciddi, uzamış, hatta olumsuz rotavirus gastroenteriti görülebilir. Ancak, bu grup hastalarda henüz yeterli etkinlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır. Bu nedenle, rotavirus aşısının immun yetersizlikli çocuğa uygulanmasına, aşılamanın teorik riski olabileceği göz önüne alınarak ve aşılamanın yararı düşünülerek karar verilmesi önerilir. Şimdilik, immun yetersizlikli çocuklara rotavirus aşısı yapılmaması daha uygundur. Aynı uyarılar immünsüpresif tedavi alanlar, lösemili, lenfomalı ve HIV (+) olgular için de geçerlidir.

Kan veya kan ürünleri transfüzyonu yapılan veya immünglobülin preparatı verilen bebeklere aşı 42 gün sonra yapılmalıdır. Çocuk bu süre zarfında 13 haftalıktan büyük olacaksa bu süre kısa tutulabilir.

Kronik gastrointestinal hastalığı (doğuştan malabsorpsiyon sendromu, Hirschprung hastalığı, kısa barsak sendromu veya nedeni bilinmeyen kusma gibi durumlar) olan bebeklerde rotavirüs aşısı uygulaması ile ilgili elimizde henüz yeterli veri yoktur. Aşının olası risk ve yararları göz önünde tutularak karar verilmelidir. Daha önceden var olan gastrointestinal hastalık için, immünsüpresif tedavi gören olgular dışında bu çocukların aşıdan yarar görebileceği düşünülmektedir. Bu konuda henüz çalışma yoktur.

Rotavirüs aşılarının çok geniş serilerde invajinasyon ile bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak, yine de, daha evvel invajinasyon geçirmiş olan olgulara önerilmez.

## Özel durumlarda aşılama

### Erken doğmuş bebekler (37 haftadan önce doğanlar)

Erken doğmuş bebekler, plasentadan antikor geçişi olmadığı için, normal yeni doğanlara göre daha fazla rotavirüs enfeksiyon riski taşırlar. Erken doğmuş bebeklerin hayatlarının ilk yılında viral gastroenterit sebebi ile hastaneye yatmasının göreceli olarak daha fazla olabileceği çalışmalar ile gösterilmiştir. Şimdiye dek az sayıda bebekle çalışma yapılmasına karşın çalışmalar, erken doğmuş bebeğin aşıya yanıtının zamanında doğmuş bebekle aynı olduğunu göstermiştir. PRV ile 2070 erken doğmuş bebekte (25-36 haftalık) yapılan bir çalışmada, hiçbir invajinasyon olgusuna rastlanmamıştır. Plaseboya göre yan etki sıklığı benzer bulunmuştur (28). Çok düşük doğum tartılı bebeğin annesinde antikor düzeyi düşük olacağından bu bebeklerde aşıya karşı tepkime beklenebilir. Özetle, erken doğmuş bebeklerin aşılanmalarının yararı teorik risklerden fazla olduğu için aşılanmaları önerilir. Rotavirüs aşısı yapılması için erken doğmuş bebek, en az altı haftalık olmalı, klinik olarak sorunu olmamalı ve ilk doz hastaneden çıkış anında veya çıkıştan sonra verilmelidir.

### Aşıdan sonra hastaneye yatış

Dışkıyla yayılım faz III çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aşı virüsü yayılımı ilk dozdan sonra %8,9, 2. dozdan sonra %0, 3. dozdan sonra %0,3 bulunmuştur. Virus dışkıda

en erken bir gün en geç 15 gün sonra saptanmıştır. Aşı virus yayılımı epidemiyolojik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Ancak, yakın zamanda aşılanmış bir bebek herhangi bir nedenle hastaneye yatırılırsa aşı virüsünün yayılımını önlemek için bilinen önlemler dışında herhangi bir özel önlem alınması önerilmez.

### İmmün yetersizlikli bireylerin aşıli bebeklerle teması

İmmün yetersizliği veya şüphesi olan bireylerle yaşayan bebeklere rotavirüs aşısı yapılabilir. Virus bulaşını önlemek için ilk doz aşından bir hafta sonrasına kadar dikkatli el yıkamanın yararlı olabileceği öne sürülmektedir.

### Gebelerin aşılanmış çocuklarla teması

Gebe bir kadınla aynı evde yaşayan bebek aşılanabilir. Doğurganlık yaşında olan kadınların çoğunda rotavirüs karşı oluşmuş immünite vardır. Olası temasta bu sebepten dolayı hastalık riski çok düşüktür.

### Dünyada ve Türkiye’de rotavirüs aşısı uygulamaları

Yeni rotavirüs aşılardan HRV (Rotarix) Temmuz 2004’de Meksika’da lisans aldı. 2006 yılı ise rotavirüs aşıları için hızlı bir gelişme yılı oldu. Şubat 2006’da ABD’de Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), bebekleri rotavirüs gastroenteritinden korumak için rotavirüs aşısı (PRV) yapılmasını önerdi (29). Rotavirüs aşısı, 2-4-6. ay şemasıyla üç dozda ağız yoluyla uygulanacak şekilde ABD aşı şemasına eklendi (28). Rotavirüs aşısının ilk dozunun 12 haftalığa kadar olan bebeklere uygulanması ve aşılanmanın (üç doz) 32. haftaya kadar tamamlanması gerektiği vurgulandı. Elimizde aşının güvenliği açısından yeterli veriler bulunmaması nedeniyle, ilk aşı dozunun rotateq (PRV) için 12 haftadan, rotarix (HRV) için 14 haftadan önce yapılması önerilir. Ancak herhangi bir nedenle, ilk PRV dozu 13 hafta veya sonrasında yapıldığında, aşılanma şeması önerildiği şekilde tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk PRV aşı dozunun yapılma zamanı ikinci veya üçüncü dozun etkinliğini ve güvenilirliğini etkilemez.

Yine 2006 içinde, Avrupa’da EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesi İçin Avrupa Kurumu) tarafından Rotarix’e ve Rotateq’e lisans verildi. Günümüze gelindiğinde, bu iki yeni rotavirüs aşısı 90’dan fazla ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir. ABD yanında Venezüella, Brezilya, Panama, Meksika ve Avusturya gibi ülkelerde de aşı takvimi dahil edilmiştir.

Ülkemizde de bu iki yeni rotavirüs aşısı lisans almış ve piyasada satışa sunulmuştur. Ülkemizde, rotavirüs serotiplemesinin yapıldığı yayınlanmış sadece iki çalışma vardır. Bunlardan ilki İzmir’de ishal nedeniyle hastaneye başvuran 920 çocukta yaptığımız çalışmadır (40). Bu çalışma-

da izole edilen suşların %91’inin serotip G 1-4 olduğunu ve en sık G1 serotipinin (%75,1) görüldüğünü saptandı. Gaziantep’te, Çataloluk ve ark.’larının (34) yaptıkları çalışmada ise en sık G4P[8] (%42,2) serotipi saptanmış ve serotip G1P[8], G2P[4], G3P[8] ve G4P[8] serotiplerinin rotavirüs ishallerinin %73,4’ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu iki çalışmanın sonuçları her iki aşının da ülkemizde etkili olacağını göstermektedir. Ancak, bu konuda yapılacak daha geniş seroepidemiolojik çalışmalara ve aşı etkinlik ve yan etki çalışmalarına gereksinim vardır.

Bu iki aşı dışında, dünyanın bir çok bölgesinde (Çin, Kore, Endonezya, Almanya ve Brezilya) rotavirüs aşısı geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir. Hindistan’da iki ve Avustralya’da bir aday neonatal aşı (Monovalent, human neonatal strain-derived live-attenuated vaccine (G3P[6]) ile çalışmaların sonuçları umut vericidir (30,31).

İki yeni rotavirüs aşısının Afrika ve Asya’daki gelişmekte olan ülkelerde etkinliği ve güvenilirliği hakkında yeterli veri yoktur. Yeni rotavirüs aşılarının fiyatı yaygın kullanıma girmesi için engel oluşturabilir. ABD’de hekimlerin %63’ü aşı maliyetinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bu ülkede yapılan çalışmalarda 2,4 ve 6 ayda üç doz PRV ile yapılacak rotavirüs aşılama programının beş yaş altı çocuklarda, her yıl 255 000 hekim başvurusunu, 137 000 acil servis başvurusunu, 44 000 hastane yatışını ve 113 ölümü önleyeceği tahmin edilmektedir. Böylece, aşılama çocuk başına 66 USD, aşı dozu başına 22 USD kazanç sağlayacaktır (28). Kitle aşılması yapıldığında aşının fiyatı düşecektir. Örneğin, kitle aşılması yapılan ülkelere Brezilya’da aşının maliyeti doz başına 7 dolar, çocuk başına 14 dolardır. Yakın bir gelecekte aşı fiyatının şu andakinin altına düşeceği, kitle aşılması yapıldığında aşı maliyetinin bebek başına 2-3 dolara kadar ineceği umut edilmektedir (32). Böylece, evrensel rotavirüs bebek aşılması mümkün olacak ve çocukluk çağı gastroenteritlerinin bu en önemli etkenine karşı korunma ve kontrol sağlama umudu doğacaktır. Tabii ki, evrensel aşı önerisi için, Asya ve Afrika’da yapılacak çalışmalarla, aşının bu ülkeler için de etkin ve güvenilir olduğunun gösterilmesi gereklidir.

### Kaynaklar

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
2. Glass RI, Compans R, Lang D. Fifth Rotavirus Vaccine Workshop: Current Issues and Future Developments. Atlanta, Georgia 16-17 October 1995. From: Prasad BVV, Burns JW, Marietta E, Estes MK, Chiu W. *Nature* 1990; 343: 476-9.
3. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, et al. Longitudinal study of rotavirus infection and gastro-enteritis in families served by a paediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 170-6.
4. Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 947-52.
5. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhoea in the United States: surveillance and of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 174 (suppl 1): 5-11.
6. Devlet İstatistik Enstitüsü, Ölüm İstatistikleri, 1996.

7. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T. Rotaviruses in infants with diarrhea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1987; 29: 145-9.
8. Karadağ A, Açığöz ZC, Avcı Z, et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 269-75.
9. Altındış M, Yavru S, Şimşek A, Özkul A, Çeri A, Koç H. Rotavirus infection in children with acute diarrhea as detected by latex agglutination, ELISA and polyacrylamide gel electrophoresis. *Indian Pediatr* 2004; 41: 590-4.
10. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *T J Ped* 2003; 45: 290-4.
11. Çataloluk O, Itturiza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol Infect* 2005; 140: 673-8.
12. Çiçek C, Karataş T, Altuğlu I, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Bilgiç A. Comparison of elisa with shell vial cell culture method for the detection of human rotavirus in fecal specimens detection of human rotavirus. *Microbiology (baskıda)*.
13. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 405: 1022-8.
14. Ward RL, Bernstein DI. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. *US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. J Infect Dis* 1994; 169: 900-4.
15. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 1602-9.
16. Pérez-Vargas J, Isa P, Lopez S, Arias CF. Rotavirus Vaccine: Early introduction in Latin America. *Arch Med Res* 2006; 37: 1-10.
17. Senturia YD, Peckham CS, Cordery M, et al. Live attenuated oral rotavirus vaccine. *Lancet* 1987; 2: 1091-2.
18. Bernstein DI, Smith VE, Sander DS, et al. Evaluation of WC3 rotavirus vaccine and correlates of protection in healthy infants. *J Infect Dis* 1990; 162: 1055-62.
19. Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, et al. Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 914-20.
20. Murphy T, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-72.
21. Vesikari T, Clark HF, Offit PA, et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24: 4821-9.
22. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-40.
23. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 287-90.
24. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-43.
25. Ruiz Palacios G, Perez Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22.
26. Perez-Vargas J, Isa P, Lopez S, Arias JF. Rotavirus vaccine: early introduction in Latin America-risks and benefits. *Arch Med Res* 2006; 37: 1-10.
27. RotaTeq [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc; 2006. Available at: [www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/rotateq/rotateq\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/rotateq/rotateq_pi.pdf). Accessed August 25, 2006.
28. AAP. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2007; 119: 171-82.
29. CDC. Press release of the Centers for Disease Control and Prevention, February 21, 2006. <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060221.htm>.
30. State of the Art of New Vaccines Research and Development, World Health Organization, Geneva, April 2003.
31. Steele D. Alternative upstream rotavirus vaccines. 7th International Rotavirus Symposium, Lisbon, 12-13 June, 2006.
32. Glass RI, Parashar UD, Widdowson MA, Bresee JS, Jiang B, Gentsch JR. The global burden of rotavirus disease: Who needs a rotavirus vaccine and why? 7th International Rotavirus Symposium, Lisbon, 12-13 June, 2006.