

DOSYA/DERLEME

"DEMOKRAT" HASTALIĞA KARŞI AŞILAR: ROTAVİRUS AŞILARI

Sema ALP ÇAVUŞ*, Saliha ALTIPARMAK**

Özet

Rotavirus tüm dünyada çocukluk çağı ishallerinin ve gelişmekte olan ülkelerde ishale bağlı ölümlerin en sık görülen etkenidir. Halen kullanımda olan iki canlı zayıflatılmış oral rotavirus aşısı pekçok ülkede ruhsatlandırılmıştır. Aşıların etkinliği gelişmiş ülkeler ve Latin Amerika'da %80-98, Afrika ve Asya'daki gelişmekte olan ülkelerde %39-77'dir. Dünya Sağlık Örgütü bu aşıların tüm dünya çocukları için ulusal bağışıklama programına eklenmesini önermektedir. Ancak global kullanımına ilişkin biyolojik, finansal, lojistik sorunlar mevcuttur.

Anahtar sözcükler: Rotavirus, rotavirus aşısı, ishal

Human Papilloma Virus Vaccines and an Evaluation as Regard The View of Turkey

Abstract

Rotavirus is the most common cause of severe diarrhoea in children worldwide and diarrhoeal deaths in children in developing countries. Two live oral rotavirus vaccines have been licensed in many countries. Efficacy of these vaccines has ranged from 80% to 98% in industrialized countries, including Latin America, and 39% to 77% in developing countries, such as Africa and Asia. World Health Organization recommended that rotavirus vaccine for infants should be included in all national immunization programmes, but many scientific, programmatic, and financial challenges face the global use of the vaccines.

Key words: Rotavirus, rotavirus vaccine, diarrhoea

*Doktora Öğrencisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

**Yrd. Doç. Dr. Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu

"Aşılar değil aşılama korur" ¹

Giriş

Rotavirus bütün dünyada yeni doğan ve küçük çocuklarda görülen akut gastroenteritin en yaygın ve önemli sebeplerinden biridir. Dünyada her yıl yaklaşık 2 milyon çocuk ishal nedeniyle kaybedilmektedir ve bu ölümlerin 600.000 kadarında etken rotavirustur (Gray, 2008). Rotavirus ishallerinin özelliklerinden birisi de ishal sebebiyle hastaneye yatış oranlarının fazlalığıdır. Dünya genelinde küçük çocuklarda ağır ishal sebebiyle hastaneye yatışların %40'ı rotavirus ishalleridir (Parashar, 2006).

Rotavirus hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde çocukluk çağıında görülen ağır akut ishali en sık sebebi olmakla birlikte (Franco, 2006; Fischer, 2004) sonuçları farklıdır. Gelişmiş ülkelerde rotavirus enfeksiyonuna bağlı ölüm oranları düşük olmasına rağmen, hastaneye yatış oranları oldukça yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde ise, ölüm oranları da yüksek olup, bunu etkileyen en önemli faktör malnütrisyonudur. Rotavirus enfeksiyon sıklığının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer olması, kişisel ve toplumsal hijyenin iyileştirilmesi ve sanitasyon uygulamalarının, rotavirus enfeksiyonunu önlemede çok etkili olmadığını göstermektedir. Bu nedenle aşılamanın önemi artmaktadır (Franco, 2006).

Rotavirus Yapısı ve Sınıflandırılması

Rotavirusler, ilk olarak 1973 yılında, Avustralya'da Ruth Bishop adlı mikrobiyolog ve arkadaşları tarafından non-bakteriyel ishali olan bir çocuğun duodenal aspiratında 'tekerlek benzeri' partiküller olarak elektron mikroskopisi (EM) yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir (Bishop, 1974). Flewett ve arkadaşları, 1974 yılında bu virusa, Latince at arabası tekerleği anlamına gelen "rota" ismini vermişlerdir (Flewett, 1974).

Rotavirus, Reoviridae ailesinin Rotavirus cinsinin üyesidir (Matthijssens, 2008). Rotavirusler, 70 nm çapında, zarfsız, üç tabakadan (TLP= triple layered particle) oluşan ikozohedral virüslerdir. Çift zincirli RNA genomu 11 segmentten oluşur, 2 open reading frame (ORF) ile 2 proteini kodlayan 11. bölge dışında, her bir bölge bir viral protein kodlar. Viral proteinler, altı yapısal (Viral Proteinler; VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7) ve altı yapısal olmayan (Non-Strüktürel protein; NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6) proteinden oluşur (Perez, 2008) Onbir ayrı parçalı çift sarmallı RNAdan oluşan viral genom, influenza virusuyla benzer şekilde yeniden eşleşme özelliğine sahiptir.

Rotavirusler, kapsid proteinin antijenik özelliğine göre serolojik olarak grup, subgrup ve serotiplere sınıflandırılır. VP6 proteinindeki farklılıklara göre A'dan G'ye (A, B, C, D, E, F, G) kadar adlandırılan 7 gruba ayrılır (Desselberger, 2006). Rotavirus grup A, B ve C hem insanlarda hem de hayvanlarda bulunurken rotavirus grup D, E, F ve G yalnızca hayvanlarda bulunur. Grup A, B ve C rotavirusları %20-60 arasında değişiklik gösteren aminoasit homolojisine sahiptir. Grup A rotavirusleri yine VP6'da bulunan farklı epitoplara subgruplara ayrılabilir. İnsan rotavirus suşlarının çoğu subgrup I ve II'ye aittir. Grup A subgrup II, subgrup I'e göre daha sık görülür (Gomara, 2002).

Dünyada ve Türkiye'de Rotavirus Epidemiyolojisi

Dünyada Rotavirus Epidemiyolojisi

Rotavirusler tüm dünyada beş yaş altı çocuklarda görülen akut enfeksiyöz ishallerin en önemli nedenidir (Lepage, 2008). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre rotavirus yılda yaklaşık 527 000 yeni doğan ve çocuk ölümlerine neden olmakta, bu ölümlerin %85'ini düşük gelirli olan Asya ve Afrika ülkelerinde yaşayan çocuklar oluşturmaktadır. Rotavirusun bir diğer önemli özelliği de dünyada her yıl iki milyonun üzerinde şiddetli ishal nedeni ile

hastaneye yatışlara neden olmasıdır (<http://www.who.int/immunization>).

Rotaviruse bağlı ishaller genellikle 6 ay-2 yaş arası çocukları etkiler (**Kapikian, 2001**). Dünyada tüm çocukların %90'ından fazlası 5 yaşına gelmeden mutlaka bir kez rotavirus enfeksiyonu geçirirler (**Glass, 2006**). Enfeksiyon ne kadar küçük yaşta geçirilirse klinik o kadar ağır seyreder; hastanede yatış ve ölüm riski de o kadar artar. Etken, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülmekle birlikte (**Lepage, 2008**) gelişmiş ülkelerde hastalığa neden olurken, gelişmekte olan ülkelerde hem hastalığa hem de ölüme neden olur (**Parashar, 2006**).

Dünyada gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 1986-2000 yılları arasında < 5 yaş çocuklarda her yıl yaklaşık 138 milyon rotavirus olgusu görülmüştür. Bu vakaların 111 milyonu evde tedavi gerektirmiş, 25 milyonu kliniklere başvurmuş, iki milyonu hastaneye yatırılmış ve ortalama 440.000 çocuk hayatını kaybetmiştir. Başka bir deyişle, beş yaşına kadar rotavirus gastroenteriti geçiren hemen her beş çocuktan biri kliniklere başvurmakta, her 65 çocuktan biri de hastaneye yatırılmakta ve yaklaşık olarak her 293 çocuktan biri de rotavirus gastroenteriti sebebiyle ölmektedir (**Parashar, 2003**). İshalden ölümlerin yaklaşık %85'i gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir (**Parashar, 2006; Parashar, 2003**). Rotavirus ölümlerinin %80'den fazlası Güney Asya ve Afrika gibi az gelişmiş bölgelerde görülmektedir (**Parashar, 2003**). Avrupa ve diğer endüstriyel ülkelerde rotavirus gastroenteritine bağlı ölümler nadirdir ancak morbiditesi yüksektir (**Gray, 2008**). Rotaviruslar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ishale bağlı hastaneye yatışların da en önde gelen sebebidir. Hastaneye yatırılması gereken gastroenterit vakalarının %20-60'undan rotavirusun sorumlu olduğu gösterilmiştir (**Grimwood, 2007; Visser, 1999**).

İnsanlarda hastalık yapan grup A, B ve C rotavirusleridir. Çocuklarda rotavirus enfeksiyonlarının çoğuna grup A rotavirusler sebep olur (**Grimwood, 2007**). Grup A rotavirus,

bebeklerde ağır gastroenterit olgularının %25-65'ine neden olur (**Procop, 2001**). Grup B rotavirus çoğunlukla yetişkinlerde şiddetli kolera benzeri ishal oluşturur. İnsanlarda rotavirus B enfeksiyonu, sadece Çin, Hindistan ve Bangladeş'ten bildirilmiştir (**Blutt, 2007**). Bu grup rotavirus özellikle küçük salgınlarda ve yetişkinlerde ishalden sorumludur (**Blutt, 2007**). Grup C rotavirus seroprevalansının Japonya'da %30, İsveç'te %38, Güney Afrika'da %34,4 olduğunu bildirilmiştir (**Lindo, 2000**).

Dünya Sağlık Örgütü 2002 verilerine göre beş yaş altı çocuklarda rotavirüs nedeni ile tahmin edilen ölüm sayıları ve yıllık 100.000'de insidansları şöyledir: ABD'nde 14-20 ölüm (insidans <1), Peru 1600 ölüm (insidans 53), Bangladeş 27000 ölüm (insidans 180), Vietnam 2700-5400 ölüm (insidans 36-71), Hindistan 100.000 ölüm (insidans 80) (http://www.who.int/vaccine_research/about/gvrf).

Dünya Sağlık Örgütü 2002 verilerine göre beş yaş altı çocuklarda rotavirüs nedeni ile tahmin edilen yıllık hastaneye yatış insidansları (100.000'de) şöyledir: İspanya (89-95 yılları arasında) 250, ABD (93-95 yılları arasında) 274, Polonya (96 yılında) 310, İngiltere (93-94 yılları arasında) 520, Arjantin (98 yılında) 645, Avustralya (91-96 yılları arasında) 750-870, İrlanda (97-98 yılları arasında) 1080, Peru (2001 yılında) 2100 (http://www.who.int/vaccine_research/about/gvrf).

Pediatric ROTavirus European Committee (PROTECT) verilerine göre Avrupa'da toplum kökenli rotavirus isheline bağlı yatış yıllık 72.000-77.000 olarak tahmin edilmiştir. Yıllık hastaneye yatış insidans hızı 0.3-11.9/1000 (median 3/1000) çocuk olarak hesaplanmıştır (**PROTECT, 2006**).

Asya ülkelerinden Çin, Hindistan, Meksika, Myanmar ve Pakistan'ın 5 büyük hastanesinde 0-35 ay arası çocuklar iki yıl boyunca değerlendirilmiş, hastaların %16'sında rotavirus pozitif bulunmuştur. En yüksek rotavirus ishali oranı 6-11 ay arası çocuklarda tespit edilmiş, bu yaş aralığında %20 oranında etken rotavirüs olarak saptanmıştır. Rotavirus

ishallerinin %70'i ilk bir yaşta gözlenmiştir (**Huilan, 1991**).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, rotavirus akut ishalin en sık sebebidir ve ağır dehidratasyona sebep olan enfeksiyonlar 3-35 aylık çocuklar arasında daha fazla görülmektedir. İlk 5 yaşta her 5 çocuktan 4'ü rotavirus enfeksiyonu geçirmektedir. İshal sebebiyle hastane yatışların %30-50'ini rotavirus oluşturmakta, pik mevsimde bu oran %70'lere ulaşmaktadır. İshale bağlı poliklinik muayenelerinin ise %20- 25'ini rotavirus oluşturmaktadır (**MMWR, 2006**).

Afrika'da yapılan çalışmada ishal nedeniyle polikliniğe başvuran ya da serviste izlemi yapılan 5 yaş altı çocukların % 13-49'unda etken olarak rotavirus saptanmıştır. Bu oran Etiyopya'da % 49'lara ulaşırken Zambia'da %24 olarak bulunmuştur (**Blutt, 2007**).

Türkiye'de Rotavirus Epidemiyolojisi

Türkiye'de ishal ölümleri, 1986 yılından beri ülke genelinde yürütülen "İshalli Hastalıkların Kontrolü Programı" uygulaması ile önemli ölçüde azalmış, çocuk ölümleri içerisinde ikinci sıradan yedinci sıraya gerilemiştir (**DİE 1999 Ölüm İstatistikleri**). Rotavirus ölümlerinin gösterildiği haritaya göre, ülkemizde yılda yaklaşık 3000 rotavirus ölümü olmaktadır (**Kurugöl, 2003**).

Türkiye'de rotavirus ishali epidemiyolojisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır (**Ceyhan, 1987; Karadağ, 2005; Altındış, 2004; Kurugöl, 2003; Çataloluk, 2005; Çiçek, 2007**). Bu çalışmalarda 5 yaş altında çocuklarda meydana gelen ishallerin %15-40'ından rotavirusların sorumlu olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmalarda yaş aralığı, çalışmanın yapıldığı mevsim, rotavirus belirlenmesinde kullanılan yöntemler gibi özelliklerde büyük farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklara rağmen genel bir sonuç çıkartmak gerekirse rotavirus ishali ülkemizde de sık rastlanan, hastane yatışlarına ve morbiditeye sebep olan önemli bir sağlık sorunudur. Ilıman iklim kuşağındaki diğer ülkelerde olduğu gibi kış aylarında pik yapar. Olguların önemli bir kısmı, iki yaş altındaki çocuklardır. Çocukların hemen tümü 3 yaşına kadar

rotavirus ile enfekte olmaktadır. Rotavirus ishalleri, rotavirus dışı ishaller göre daha ağır seyreder, daha çok hastane yatışına sebep olur. Uzamış ishale sebep olarak malnütrisyona yol açabilir (**Kurugöl, 2007**).

DSÖ'nün önerdiği protokolü modifiye ederek Türkiye'de 2005-2006 döneminde 4 merkezde bir yıl süreyle rotavirus ishal sıklığı araştırılmıştır. Yapılan incelemelerde <5 yaş 411 çocuğun gastroenterit nedeniyle hastaneye yatırıldığı, test edilen 338 örnekten merkezlere göre değişmekle birlikte ortalama %53'ünde (%32.4-67.4) rotavirus saptandığı, G1P8'in en sık (%76) görülen genotip olduğu, rotavirusa bağlı ölümün görülmediği bildirilmiştir (**Ceyhan, 2009**).

Rotavirus Serotiplerinin Dünyadaki Dağılımı ve Bağışıklama İçin Önemi

Rotavirus, VP6 proteinlerine göre yedi serogruba ayrılmaktadır, insanlarda 3 serogrup (A, B, C) hastalık yapmaktadır. Tüm dünyada rotavirus gastroenteritlerinin büyük çoğunluğu A grubuna bağlıdır. A serogrubu, dış tabakada bulunan VP7'ye göre G serotiplerine, VP4'e göre P serotiplerine ayrılır. VP7 ve VP4 proteinlerine karşı gelişen nötralizan antikorlar enfeksiyona karşı bağışıklık gelişiminden sorumludurlar. İnsanlarda en az 11 farklı VP7 ve 11 farklı VP4 antijeni saptanmıştır. Kökenlerin tanımlanmasında binominal (G ve P) tiplendirme sistemi kullanılmaktadır (**WHO, 2007-b**).

Tüm dünyada insanlarda enfeksiyona yol açan viruslar, G1, G2, G3, G4, G9 ve P [8] ve P [4] taşıyan serotiplerdir. Günümüzde 5 G-P kombinasyonu (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]) tüm dünyadaki insan rotavirus enfeksiyonlarının %90'dan fazlasından sorumludur (**WHO, 2007b**), en sık görüleni G1P[8]'dir. Bazı gelişmekte olan ülkelerde G9 serotipi baskındır, G12 de yeni ortaya çıkan bir serotip olarak giderek önem kazanmaktadır (**Khoury, 2011**).

İnfeksiyondan sorumlu serotip bölgeden bölgeye değişmektedir, aynı ülkede zaman içinde değişiklik

gösterebilmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde pek çok farklı rotavirus tipi aynı anda dolaşmaktadır. Baskın olan serotip, aynı coğrafi bölgede bile bir sezondan diğerine farklı olabilir. Rotavirus serotipi genellikle hastalığın şiddeti ile korele değildir. Rotaviruslar tüm hayvanlarda bulunabildiğinden türler arası geçiş ve insan ve hayvan kökenleri arasında genetik materyal değişimi, epidemiyolojik önemi olan yeni rotavirus kökenlerinin oluşumuna yol açabilir. Yine de hayvanlarla insanlar arasında geçiş çok sık gözlenen bir durum değildir. İmmünitinin genotipe özgü olduğu (homotipik), ancak genotipler arasında çapraz korumanın söz konusu olduğu (heterotipik) düşünülmektedir. Bir kişide birden fazla serotip aynı anda enfeksiyona yol açabilir. Genetik bilgi alışverişine olanak sağlayan bu durum gelişmekte olan ülkelerde ziyade daha çok Afrika ve Asya ülkelerinde bildirilmektedir (%2-25) (Khoury, 2011).

Türkiye'de 2000-2001 yılları arasında İzmir bölgesinde yapılan çalışmada; 3 merkezden toplanan 324 dışkı örneğinden izole edilen rotavirüslerde G1 serotipi %75.1, G2 %0.8, G3 %3 ve G4 %6.3 sıklıkta tespit edilmiştir. Çalışmada eş zamanlı enfeksiyon oranı %5.9 bulunmuştur (Kurugöl, 2003). Gaziantep'te 2000-2002 yıllarında yapılan çalışmada, hastalığa en sık yol açan genotipin G4P[8] (%42.2) olduğu saptanmıştır. G1P[8] % 26.6, G2P[8] %7.8, G4P[6] %6.3, eş zamanlı enfeksiyon oranı ise %7.3 oranında bulunmuştur (Çataloluk, 2005). Ankara'da Eylül 2004- Aralık 2005 tarihleri arasında yapılan çalışmada en sık G1P[8] (% 59.4), ardından G9P[8] (% 17.4) saptandığı ancak son dönemde G9P suşunun oluşturduğu rotavirus ishali tablosunun hızla arttığı bildirilmiştir (Bozdayı, 2008). Bunu destekler şekilde Ocak 2008- Ocak 2009 yıllarında yine Ankara'da bir başka hastanede yapılan çalışmada rotavirus pozitifliği %28.1 saptanmış, %19'la en sık genotipin G9P[8] olduğu bildirilmiştir. Olguların %26'sında eş zamanlı enfeksiyon saptandığı belirtilmiştir (Tapısız, 2011). Ankara'da Nisan 2009- Şubat 2010 döneminde yaptıkları çalışmada 0-5 yaş grubu ishale başvuran çocukların %21.1'inde rotavirus saptandığı, bu virüslerin %38.9'unun G3P[8], %16.6'sının G2P[8] olduğu bildirilmiştir

(Meral, 2011). Bu bulgu da yıllar içinde aynı bölgede genotip farklılığını göstermektedir.

Rotavirus tanısı laboratuvar doğrulaması gerektirmektedir. Ticari olarak mevcut bir çok tanı testi olmakla birlikte dışkıdan doğrudan rotavirus antijeni saptayan enzim immünoassay (ELISA) yöntemi en duyarlı olanıdır. Köken farklılıklarını saptamak için daha ileri laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır. Hem doğal rotavirus enfeksiyonuna hem de aşıya bağlı oluşan antikorları saptamaya yönelik serolojik testler mevcuttur.

Rotavirus Aşıları

İnsan rotavirusunun keşfinden sonraki birkaç yıl içinde küçük çocuklardaki şiddetli ishali en önemli nedeni olduğunun anlaşılması üzerine aşı geliştirme çalışmalarına başlanmıştır.

Aşı çalışmaları insan ya da hayvan kaynaklı virüslerin bağırsakta çoğalarak doğal bağışıklığı taklit etmesi esasına dayanmaktadır. Doğal enfeksiyonda ilk atak şiddetli seyretmekte, bu ilk atak daha sonraki enfeksiyonları önlememekte ancak daha hafif seyretmesini sağlamaktadır. Aşıdan da rotavirus enfeksiyonunu tümüyle engellemesi değil şiddetini azaltarak hastaneye başvuruyu ve ölümü önlemesi beklenmektedir.

Bağışık yanıt büyük oranda uygulanan aşı dozuna, konak faktöründeki değişikliklere, anneden geçen antikora, eşlik eden bakteriyel ve viral hastalıklar ya da olası malnütrisyon gibi durumların varlığına bağlıdır.

1- Aşı adayı olarak hayvan rotavirus kökenleri

Doğal rotavirus enfeksiyonunun, sonraki rotavirus enfeksiyonlarına karşı koruyuculuk sağladığının anlaşılması, aşı çabalarını canlı atenüe aşı geliştirmeye yönlendirmiştir. İlk olarak Jeneren yaklaşımla hayvan kaynaklı rotavirus kökenlerinin zayıflatılarak insanlara uygulanması yöntemi benimsenmiş, pek çok hayvan kökeni (RT4237, WC3, RRV vb) aşı olarak hazırlanmaya başlanmıştır. Hayvan kaynaklı virüslerin insanlar için güvenli olduğu, heterotipik bağışıklık oluşturduğu saptanmıştır. İlk

geliştirilen aşı kökenlerinin etkinlik çalışmalarının başarılı bulunması ümit verici olmuş ancak daha sonraları özellikle de gelişmekte olan ülkelerde yürütülen daha geniş etkinlik çalışmalarında koruyuculuğun düşük düzeyde bulunması nedeniyle bu kökenlerden aşı geliştirme çalışmaları sonlandırılmıştır (WHO, 2009-c) (Clark, 2008).

Günümüzde tek lisanslı hayvan kaynaklı rotavirus aşısı 2000 yılında Çin'de (Lanzhou Enstitüsü Biyolojik Ürünler'de, kuzu kökeninden) geliştirilmiş ve ruhsatlandırılmış olan Lanzhou Lamb Rotavirus aşısı (LLR)'dir. Bu canlı, oral aşının etkinliği, rotavirusa bağlı hastane yatışlarının %73 azaldığının saptandığı olgu-kontrol çalışmasıyla gösterilmiş, günümüze dek bu aşı için kontrollü randomize çalışma yapılmamıştır. 2-26 aylık çocuklara tek doz önerilmektedir. Çin'de 2001-2008 arasında yaklaşık 10 milyon doz uygulanmıştır, halen rutin ulusal bağışıklama programında yer almamaktadır (Chen, 2012).

2- İnsan-Hayvan kökenli "reassortant" aşılar

Sığır kökenli (WC3) ve maymun kökenli (RRV) virusların yüksek bağışık yanıt oluşturmalarına karşın sonraki rotavirus enfeksiyonlarına karşı koruyuculuklarının yetersiz olduğunun saptanması üzerine bu viruslar insan rotaviruslarından alınan bir ya da iki nötralizan proteini (VP7 ve VP4) kodlayan değişik gen segmentleri ile birleştirilmiş, "reassortant" viruslar oluşturulmuştur. Bu yöntemle "modifiye Jeneryen yaklaşım" denilmiştir (WHO, 2009-c) (Clark, 2008).

Maymun (RRV Kökeni)- İnsan Kaynaklı "Reassortant" Aşı (RotaShield): Hüsrarla biten ilk deneyim

Bu yöntemle ilk geliştirilen aşı kökeni, maymun ve insan rotavirus kökenlerinden oluşan dört bileşenli RRV-TV'dir. "National Institutes of Health" Enfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarı'nda hazırlanmış, 1998 yılında ABD'de Wyeth-Lederle şirketi tarafından RotaShield adıyla canlı, atenüe, oral aşı olarak üretilmiştir. En sık görülen dört insan G tipine karşı (G1, G2, G3, G4) serotip kapsayıcılığı sağlamaktadır.

Lisans öncesi dönemde ABD ve Avrupa'da yürütülen klinik çalışmalarda RRV-TV'nin hastaneye yatışı gerektiren ciddi rotavirus ishalinden korumada yüksek etkinliğe sahip olduğu gösterilmiş, güvenli ve etkin bulunmuştur. ABD'de infantlarda kullanımı için Ağustos 1998'de FDA onayı almış, 1999 yılında 2, 4, 6. aylarda olmak üzere 3 dozluk aşı şeması ile rutin çocukluk çağı aşılamaya dahil edilmiştir (CDC, 1999-a). Kullanıldığı 9 aylık sürede, aşı yapılan 15 bebekte aşından sonraki 2 hafta içinde invajinasyon geliştiğinin bildirilmesi üzerine Ekim 2009'da üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir (CDC, 1999-b). ACIP de bu aşı için önerisini kaldırmıştır. Bu beklenmedik istenmeyen etki, özellikle ilk aşı dozu, 3 aydan büyükken uygulanan çocuklarda görülmüştür. Daha sonra yapılan analizlerde bu riskin 1:10 000 olduğu hesaplanmıştır. Nedeni hala tam olarak aydınlatılamamıştır. (WHO 2007-b, Clarck 2008).

Günümüzdeki Rotavirus Aşıları

RotaShield deneyiminden sonra aşı geliştirme çalışmaları devam etmiş, biri insan-hayvan kökenli reassortant pentavalan, diğeri insan kaynaklı monovalan olmak üzere iki canlı, oral atenüe rotavirus aşısı geliştirilmiştir. Olası artmış invajinasyon riskine karşılık her biri için 60 000'den fazla çocukta güvenlik ve etkinlik değerlendirilmesi yapılan aşılar, 2006 yılında onay alarak 100'den fazla ülkede piyasaya sürülmüştür.

Pentavalan Sığır-İnsan Reassortant Aşısı (Rotateq, Merc&Co, ABD)

RotatTeq, insan ve sığır (WC3) viruslarından kaynaklanan 5 rotavirus kökeninin bileşimiyle geliştirilmiş bir rotavirus aşısıdır. Omurgayı oluşturan WC3'e insan rotavirus kaynaklı VP7 proteinlerinden G1, G2, G3, G4; VP4 proteinlerinden P[8] eksprese edecek gen eklenmiştir. Bu yeni virus daha sonra standart hücre kültürü teknikleri kullanılarak Vero hücre kültürlerinde üretilmiştir (Clarck, 2008).

RotaTeq sıkılabilen tek dozluk plastik tüplerde bebeğin ağzına doğrudan uygulanmaya hazır olacak şekilde üretilmiştir. Her bir doz aşı (2 ml), yaklaşık

minimum 1.2×10^{12} enfeksiyöz ünite içerir. Beş reasortant köken, bir tampon ve stabilizör solüsyonda süspanse edilmiştir, 2-8 °C'de 24 aya kadar saklanabilir. Prezervatif ya da timerosal içermemektedir. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır (WHO, 2007-b).

Aşı şeması 2, 4, 6. aylarda uygulanacak 3 dozdur. Başlangıçta olası invajinasyon riski nedeniyle 12 haftadan büyük bebeklerde aşılama başlanmaması, 24. haftadan sonra aşı yapılmaması önerilmiş, 2009 yılında DSÖ tarafından bu öneri aşağıda anlatıldığı şekilde genişletilmiştir.

RotaTaq'in etkinlik ve güvenlik çalışmaları hem endüstrileşmiş ülkelerde hem de Latin Amerika ülkelerinde yürütülmüştür. 70 000 sağlıklı bebekte yürütülen faz III çalışmasında 6-12. haftada 3 aşının ilk dozu ya da plasebo uygulanmış, rotavirüs karşı %74 etkinlik, şiddetli rotavirüs infeksiyonuna karşı %98 korunma sağladığı bildirilmiştir. RotaTaq faz III çalışmasında çok dikkatli bir yan etki izlemi yapıldığı, aşıya bağlı herhangi bir ciddi yan etki saptanmadığı belirtilmiştir. Aşı virusunun dışkı ile atılımı ilk dozdan sonra %8.9; 2. dozdan sonra %0; 3. dozdan sonra %0.3 olarak bildirilmiştir (WHO, 2007-b).

ABD, bazı Latin Amerika ve Avrupa ülkelerinde yürütülen büyük bir çalışmada RotaTaq'in yaşamın ilk 2 yılında ishal ilişkili sağlık hizmetine başvuruların %86, acil servis başvurularını %94, rotavirüs nedeniyle hastaneye yatışları %96, ishale bağlı yatışları %59 azalttığı bildirilmiştir. RotaTaq'in aşından sonraki ikinci rotavirüs sezonunda rotavirüs isheline karşı %63, şiddetli rotavirüs isheline karşı %88 koruyucu olduğu vurgulanmıştır (WHO, 2007-b).

İnsan Kaynaklı Rotavirüs Aşları (Rotarix, Glaxo Smith Kline, Belçika)

Yenidoğanlardan elde edilen birkaç virüs kökeni aşı geliştirme çalışmalarında kullanılmıştır. Yenidoğan rotavirüs infeksiyonları tipik olarak hastanelerde görülmektedir ancak toplumda hastalığa yol açmamaktadır. Birkaç köken aşı geliştirilmesinde kullanılmış ancak zayıf bağışık yanıt sağlamadığı için çalışmalar sonlandırılmıştır. Aşı adayı olabilen tek

köken RIX4414'dür, Rotarix adıyla canlı oral aşı olarak geliştirilmiş, 2006'da onaylanmış, günümüzde >110 ülkede ruhsatlandırılmıştır. İnsan kaynaklı G1P[8] kökeni içermektedir (Chen, 2012).

Liyofilize toz aşı 2-8 °C'de, orijinal paketinde, gün ışığından korunarak saklanmalıdır, dondurulmamalıdır. Beraberindeki tek dozluk kalsiyum karbonat çözücü ile hazırlandıktan sonra oral aplikatörünün yardımı ile hemen uygulanmalıdır. Tiomersal içermemektedir. Aşı raf ömrü 3 yıldır (WHO, 2009-c)

İlk ruhsat aldığı anda, ilk dozunun 6-12. haftalarda verilmesi, 12 haftadan büyük bebeklere bu aşının başlanmaması, yine son dozun 24. haftadan sonraya bırakılmaması önerilmekteydi. Ancak aşağıda açıklanan 2009 güncellemesinde DSÖ, ciddi bir güvenlik sorunu yaşanmaması üzerine kapsayıcılığı arttırmak amacıyla bu sınırları genişletmiştir.

Latin Amerika ve Avrupa'da yapılan büyük randomize plasebo kontrollü çalışmalarla güvenlik ve etkinliği değerlendirilmiştir. Lisans öncesi dönemde 11 Latin Amerika ülkesi ve Finlandiya'da 63 225 infantta büyük bir randomize, çift kör, faz III çalışma ile güvenlik ve etkinliği değerlendirilmiştir (Ruiz-Palaoz, 2006). Katılanlara 2. ve 4. aylarda 2 oral doz aşı ya da plasebo verilmiştir. Aşı güvenli bulunmuş, invajinasyon oranında herhangi bir artış saptanmadığı bildirilmiştir. 9-10 aylık gözlem süresince şiddetli rotavirüs ishali ve hastaneye yatışlarda %85 (%95 GA 72-92) azalma görüldüğü bildirilmiştir. Herhangi bir nedene bağlı ishal tanısıyla hastaneye yatış %42 (%95 GA:29-53) oranında azalmıştır. Sadece G1P[8] kökenine değil, aynı zamanda G3P[8], G4P[8], G9P[8] kökenlerine de yüksek etkinlikte (%87) bulunduğu belirtilmiştir. G2P[4] kökenlerine etkinliğinin %45 bulunması, VP4 ve VP7 yapıları dışında da bazı koruyucu etkileri olduğunu düşündürmektedir. Bu aşının faz II ve Faz III çalışmalarının metaanalizinde G2P[4] 'e karşı etkinliğinin %81 olduğu belirtilmiştir. Altı Avrupa ülkesini kapsayan faz III çalışmasında Rotarix'in etkinliği ve immünojenitesi normal bağışıklama şemasında bulunan aşılarda birlikte uygulanan 3874

çocukta değerlendirilmiştir (Vesikari, 2006). Bu çalışmada rotavirus enfeksiyonuna karşı %87, şiddetli rotavirus enfeksiyonuna karşı %96 koruma sağlandığı bildirilmiştir. G1, G3, G4 ve G9 serotiplerine karşı %96-100 korunma sağlanmışken G2 serotipine karşı %75 korunma sağlandığı belirtilmiştir. Rotavirusa bağlı hastaneye yatışın %100 azaldığı, herhangi bir etkene bağlı ishal yatışlarında %75 azalma sağlandığı bildirilmiştir. Altı aylık izlem süresince birlikte uygulanan diğer çocukluk çağı aşılama

yanıtları plasebo ile karşılaştırıldığında yetersizlik saptanmamıştır.

Rotarix aşısının ilk dozunu takiben aşı kökeni, aşılananların %50'sinin dışkıında ELISA ile gösterilmiştir, en yüksek düzeyine aşılanmanın 7. gününde ulaşmıştır. Bu oran ikinci aşıdan sonra %4'tür. ELISA pozitif bulunan dışkı örneklerinin yaklaşık %17'sinde canlı aşı kökeni saptanmıştır (WHO,2007).

Tablo 1. Canlı-atenüe oral rotavirus aşısının randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda belirlenen etkinliği

Aşı	Bildirilen	Ülke/ler	Değerlendirilen Parametre	Etkinlik	Kaynak
RotaShield	1996	ABD	RVGE* Çok şiddetli atak Dehidrate eden hst	%49 %82 %100	Rennels MB, Pediatrics 1996
RotaShield	1997	Finlandiya	RVGE Şiddetli RVGE	%68 %91	Joensuu J, Lancet 1997
Rotarix	2006	Avrupa ülkeleri	RVGE Şiddetli RVGE	%87 %96	Vesikari T, NEJM 2006
Rotarix	2009	Singapur	Şiddetli RVGE	%96	Phua KB, Vaccine 2009
Rotarix	2010	Malawi, Güney Afrika	Şiddetli RVGE	%61	Madhi SA, NEJM 2010
Rotateq	2006	Arjantin, Brezilya, Şili, Kolombiya, Dominik C., Honduras, Meksika, Nikaragua, Panama, Peru, Veneuela, Finlandiya	Şiddetli RVGE ve RV ilişkili hastaneye yatış	%85	Ruiz-Palacios GM, NEJM 2006
Rotateq	2010	Gana, Kenya, Mali	RVGE Şiddetli RVGE	%31 %39	Armah GE, 2010
Rotateq	2010	Bangladeş, Vietnam	RVGE Şiddetli RVGE	%43 %48	Zaman 2010
Rotateq	2011	Çin, Honh Kong, Hindistan, Güney Kore, Tayvan, Tayland	Şiddetli RVGE	%82-89	El Khoury 2011

Kaynak: Chen S-C, Tan L-B, Huang L-M, Chen K-T. (2012) Rotavirus infection and the current status of rotavirus vaccines. Journal of Formosan Medical Association. 111,183-92

*RVGE: Rotavirus gastroenteriti

Rotateq ve Rotarix aşılarının etkinlik çalışmaları Tablo1'de özetlenmiştir.

Rotarix ve RotaTeq: Güvenliği, kontrendikasyonları, immünolojik etkileşimleri

2005 yılında Küresel Aşı Güvenliği Öneri Komitesi (GAVSC, Global Advisory Committee on Vaccine Safety), günümüzdeki rotavirus aşılarının lisans öncesi dosyalarının güvenli olduğu sonucuna varmıştır. Haziran 2007'de GACVS bu aşılarla ilişkili günümüze dek invajinasyon ya da başka herhangi bir ciddi advers etki riskinde artış gözlenmediğini bildirmiştir. Rotavirus aşıları ile ilişkili nadiren hafif, geçici gastrointestinal ya da solunum yolu semptomları görülebileceği belirtilmiştir (WHO, 2007-b)

İmmüsupreselerde ve öncesinde kronik gastrointestinal hastalığı olan bebeklerde daha fazla bilgi elde edilinceye kadar bu aşıların kullanımı konusunda hekimler aşının olası risk- yararını değerlendirmelidir.

Bu aşılar, aşıdaki herhangi bir maddeye aşırıduyarlılığı olanlarda, daha önceden geçirilmiş barsak düşümlenmesi öyküsü olanlarda, olası bir barsak düşümlenmesi için zemin hazırlayabilecek gastrointestinal malformasyonu olan bebeklerde kontrendikedir. Akut gastroenterit ya da ciddi ateşli hastalığı olanlarda aşı ertelenmelidir (WHO, 2007-b).

Rotavirus aşıları ile diğer çocukluk çağı aşılarının eş zamanlı yapılmasının -oral polio aşısı dahil- diğer aşılarla karşı immün yanıtı etkilediği bugüne kadar gösterilmemiştir. Emzirme ve prematür doğum (<37 gebelik haftası) durumlarında da rotavirus aşısına karşı immün yanıtın anlamlı olarak azalmadığı belirtilmektedir (WHO, 2007-b).

Rotavirus aşısının koruyuculuğunun ne kadar sürdüğü henüz bilinmemekle birlikte her iki aşının da yaşamın ikinci yılına kadar şiddetli rotavirus ishaline karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Rapel dozlar önerilmemektedir (WHO, 2007-b). Mevcut iki aşının birbiri yerine kullanılmasına ilişkin güvenlik ve etkinlik değerlendirmesi yapılmamıştır, aşılama başlanan aşı ile devam edilmelidir.

Gelecekteki Aşı Adayları

Gelecekteki aşılar

- UK-Sığır-insan reassortant aşısı

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) tarafından geliştirilmiştir. İnsan kökeninden G1-4, sığır kökeninden G6P7 serotipleri alınmıştır. Geliştirilmek üzere Brezilya, Hindistan ve Çin aşı üreticilerine satılmıştır.

- RV3 yenidoğan kökeni Avustralya'da izole edilmiştir. Endonezya, BioPharma firması klinik çalışmaları yürütmektedir.

- Hindistan'da farklı iki yenidoğan kökeni, aşı olarak hazırlanmaktadır.

- Canlı olmayan rotavirus aşı adayları: Canlı aşıların yetersiz olabilmesi, yetersiz atenüasyona bağlı gelişebilecek yan etkileri, viral replikasyondan kaynaklanabilecek istenmeyen etkiler ya da rotavirus hastalığına karşı yetersiz kalması gibi nedenlerle canlı olmayan rotavirus aşıları geliştirilmeye başlanmıştır. Üzerinde çalışılan üç aşı adayı vardır: Virus benzeri partiküller (VLP), rekombinant VP6 proteinleri ve inaktive rotaviruslar (Chen, 2012).

DSÖ Rotavirus aşı önerileri 2007

Rotavirus aşılama programlarının ana amacı rotavirusa bağlı ölümleri ve ciddi ishalleri önlemektir. Ticari olarak mevcut 2 rotavirus aşısı büyük klinik çalışmalarda güvenli ve etkin bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde rotavirus aşısının rutin bağışıklama programına eklenmesi rotavirus ishaline bağlı acil servis başvurularını, hastaneye yatışları azaltacak ve önemli oranda direk ve indirek maliyet kazandıracaktır. Gelişmekte olan ülkelere bu aşının eklenmesi yüksek hastalık yükünü azaltabilir, bu hastalığa bağlı yıllık 527 000 çocuk ölümünün büyük kısmını engelleyebilir. Bu nedenle aşının önemli halk sağlığı etkisinin olacağı ve uygun alt yapının ve finans kaynaklarının sağlanabileceği, sürdürülebilir aşı uygulamasının yürütülebileceği ülkelere rotavirus aşılama programının ulusal bağışıklama programına eklenmesi kuvvetle önerilmektedir" (WHO, 2007-b).

Hem hastalık yükünün belirlenmesi hem de aşı gerekliliğinin değerlendirilmesi için rotavirus hastalık süreyansının yapılması temeldir. DSÖ bu nedenle aşının geniş çapta kullanımından önce yeterli sentinel süreyans noktalarının ulusal ve bölgesel düzeyde organize edilmesini önermektedir. Aşının uygulama yaşı invajinasyon riskiyle ilişkilidir. Bu nedenle bu aşılar catch-up aşılama kampanyalarında kullanılamazlar. Çünkü aşılananların tam yaşını belirlemek bu kampanyalarda güçtür. Yanlışlıkla 12 haftadan büyük bir bebeğin aşılanması tehlikeli olabilir (WHO, 2007-b). DSÖ rotavirus aşılarının dikkatli ulusal pazarlama sonrası süreyansını önermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü 2009'da rotavirus aşılama önerisini genişletiyor

Rotavirus aşı çalışmaları farklı çocukluk çağı ölüm oranlarına sahip olan, sanitasyon koşulları kötü ve ishale bağlı ölüm oranları yüksek, maternal HIV pozitifliğinin yüksek olduğu Asya ve Afrika ülkelerinde yürütülmüştür. Rotarix, Malawi ve Güney Afrika'da çalışılırken RotaTeq, Gana, Kenya, Mali, Bangladeş ve Viyetnam'da çalışılmıştır. Nisan 2009 ve Ekim 2009'da SAGE (DSÖ, Strategic Advisory Group of Expert-Stratejik Uzman Öneri Grubu) Asya ve Afrika'dan elde edilen yeni bilgilerle aşının immünojenite ve etkinliği; El Salvador (Rotarix), Nikaragua (RotaTeq) ve ABD (RotaTeq)'nden elde edilen ruhsatlama sonrası süreyans verileri doğrultusunda da güvenlik verilerini tekrar değerlendirerek rotavirus aşı önerilerini genişletmiştir.

Afrika'da Etkinliği

Malawi (yüksek <5 yaş çocuk ölüm oranı) ve Güney Afrika'da (orta derecede <5 yaş çocuk ölüm oranı) yürütülen büyük randomize plasebo kontrollü çalışma 2008 yılında sonlanmıştır, aşı oral polio aşısı ve diğer çocukluk çağı aşıları (EPI) ile birlikte uygulanmıştır, HIV pozitif bebekler dışlanmamıştır, anne sütü alımı kısıtlanmamıştır. Bir yıllık izlem sonucunda Rotarix 'in şiddetli rotavirus gastroenteritinden korumada %61.2 (Malawi'de %49.5, Güney Afrika'da %76.9) etkili bulunmuştur. Düşük etkinliğine karşın aşının -Malawi'de bebeklerde rotavirusa bağlı şiddetli ishal insidansı yüksek olması nedeniyle- koruma oranı - (3.9/100 aşı), Güney Afrika'dakinden yüksek (2.5/100 aşı) tir.

Asya ve Afrika'da etkinliği

Asya ülkelerindeki çalışmalar <5 yaş çocuk ölümlerinin düşük ve orta düzeyde olduğu ülkelere yürütülmüştür (Çin, Hong Kong, Taywan, Singapur), Rotarix'in toplam etkinliği %96.1 bulunmuştur.

RotaTeq çalışmasının çift kör, randomize, plasebo kontrollü faz III çalışması Afrika ve Asya'da yürütülmüştür. Bu çalışma Mart 2009'da tamamlanmış, bebeklere 6, 20, 14. haftalarda toplam 3 doz aşı uygulanmış, oral polio da dahil olmak üzere EPI aşıları ile birlikte uygulanmış, HIV pozitif bebekler dışlanmamış, anne sütü alımı kısıtlanmamıştır. İzlemin ilk yılında ciddi rotavirus isheline karşı etkinliği Asya ülkelerinde % 51.0, Afrika ülkelerinde %64.2 saptanmıştır.

Tablo 2. <5 yaş çocuklarda mortalite oranları ve ülkelere göre rotavirus aşı etkinliği

DSÖ Mortalite Tabakası	<5 Yaş Çocuklarda Mortalite Dilimi	Etkinlik (%)	Çalışmaların Yapıldığı Ülkeler
Yüksek	En yüksek %25	%50-64	Gana, Kenya, Malawi, Mali
Orta	Yüksek orta	%46-72	Bangladeş, Güney Afrika
Düşük	Düşük orta	%72-85	Vietnam, Amerika kıtası ülkeleri
	En düşük %25	%85-100	Avrupa ülkeleri, Amerika kıtası ülkeleri, Batı pasifik Bölgesi

Kaynak: WHO 2009 Rotavirus vaccine: an update.

Aşının şiddetli rotavirus ishaline karşı etkinliği, <5 yaş çocuk ölüm oranları en yüksek olan ülkelerde en düşüktür (Tablo 2) (WHO, 2009-b).

Amerika Birleşik Devletleri'nde etkinliği

ABD'nde gözlemsel çalışmalar ciddi rotavirus ishaline karşı aşı etkinliğinin (effectiveness) %85-95 olduğunu göstermiştir. Sentinel sürveyans verileri ABD'nde 2 sezon sonra rotavirus etkinliğinde azalma olduğunu göstermiştir. 2007-2008 sezonunda rotavirus aktivitesi 2000-2006 yıllarında olduğundan 11 hafta sonra başlamış, rotavirus pozitif örnek sayısı aşılama öncesi döneme göre %64 azalmıştır. Azalma aşılardan büyük yaşta çocukluk yaş grupları için de söz konusudur, olası herd immüniteyi düşündürmektedir.

Nikaragua'da aşının RotaTeq ulusal bağışıklama programına alınmasından 1 yıl sonra yapılan olgu-kontrol çalışmasında 3 doz aşılama yapılmış olan <2 yaş çocuklarda rotavirus ishaline nedeniyle hastaneye başvuru ya da intravenöz sıvı gerekliliğine karşı etkinliğinin %46 olduğu, şiddetli ishale karşı %58, çok şiddetli rotavirus ishaline karşı %77 olduğu gösterilmiştir. 2007-2008 El-Salvador'da Rotarix'in olgu kontrol çalışmasında toplam etkinlik %74, şiddetli rotavirus ishaline karşı etkinlik %88 bulunmuştur (WHO, 2009-b).

DSÖ Önerileri 2009

DSÖ, tüm ülkeler için rotavirus aşısının ulusal aşı takvimine eklenmesini önermektedir. Ülkede <5 yaş çocukluk döneminde ishale bağlı ölüm oranı %10 ise aşının takvime eklenmesini kuvvetle önermektedir.

DSÖ, Rotarix ve RotaTeq'in ilk dozunun 6-15. haftalarda verilmesini, 15. haftadan sonra aşıya başlanmamasını önermektedir. Aynı şekilde son doz her iki aşı için de en geç 32. hafta olmalıdır, 32. haftadan sonra invajinasyon riski nedeniyle aşı dozu uygulanması önerilmemektedir. Rotarix kullanılacaksa, dozları DPT'nin ilk ve ikinci dozları ile birlikte verilmeli, ikinci ve üçüncü dozlara bırakılmamalıdır. Bu uygulama maksimum bağışıklama kapsayıcılığı sağlayacak, aşı için önerilen yaş aralığında olası gecikmeyi engelleyecektir.

Gelişmekte olan ülkelerde rotavirus aşılama için güçlükler

Gelişmekte olan ülkelerde yapılan etkinlik ve güvenlik çalışmalarının sonuçları gelişmiş ülkelerekinden daha düşük bulunmuştur. Hatta rotavirusa bağlı ölüm oranları ile aşı etkinliği arasında ters bir ilişki söz konusudur (Tablo 2).

Bunun olası nedenleri, biyolojik, finansal, lojistik olabilir (Grimwood, 2009; Jiang 2010). Rotavirus aşılarının hacimleri geleneksel çocukluk çağı aşılama göre oldukça büyüktür, soğuk zincir kapasitesinde büyük bir artış gerektirmektedir (Tablo 3) (WHO, 2009-c). Taiwan'da rotavirus aşılarının ve 7 valanlı konjuge pnömokok aşısının ulusal bağışıklama programına eklenmesi durumunda soğuk zincir kapasitesinin yeterli olup olmadığının matematik modelleme yapılarak değerlendirildiği çalışmada, sadece en küçük hacimdeki (17.1 cm³ /doz) rotavirus aşısının kliniklerdeki mevcut aşılaraya kayda değer bir etkisi olmayacağı, onun dışındaki rotavirus aşılarının ve pnömokok aşısının mevcut stok, transport kapasitesi ya da nakliye sıklığında değişiklik yapılmazsa soğuk zincir kapasitesi için çok büyük olacağı hesaplanmıştır. Bu haliyle rotavirus ve pnömokok aşılarının eklenmesinin diğer temel çocukluk çağı aşılarının dağıtımını olumsuz etkileyeceği uyarısı yapılmıştır (Lee, 2011). Gerçekten de rotavirus aşılarının ulusal bağışıklama programlarına görece erken eklendiği Latin Amerika ülkelerinde başlangıçta soğuk zincir kapasitesinin yetersizliği ile ilgili sorunlar yaşanmıştır. Aşıların 2006-2007 uygulanmaya başlanmasıyla (Brezilya, Ekvator, El Salvador, Meksika, Nikaragua, Panama, Venezuela) birlikte buzdolabı ve transport kapasitesi kısıtlı olduğundan bu aşılar DSÖ'nün önerdiği diğer çocukluk çağı aşılarının yerini kaplamıştır. Her iki rotavirus aşısı da Latin Amerika'da özellikle periferde var olan soğuk zincir kapasitesi için çok büyük hacme sahiptir. Pek çok klinik büyük hacimli aşıları ekleyecek yeterli buzdolabı kapasitesinin olmaması, transport için gerekli fazladan termos ve buz kutularının bulunmaması sağlık çalışanlarını zor durumda bırakmış, sonunda üretici firmalar bu aşıların paket boyutunu küçültmek zorunda kalmışlardır .

Tablo 3. Rotavirus aşılı için gerekli soğuk zincir hacminin* geleneksel aşılarla karşılaştırılması

Aşı	Aşı sunumu	Gereken doz sayısı (tam bağışıklama için)	Doz başına hacim	Toplam hacim (tam bağışıklama için)	
Geleneksel aşılar	BCG	1	1.9	1.9	
	OPV	3	2.0	6.0	
	Pentavalan aşısı (DTB Hep B-Hib Kızamık)	3	12.9	38.7	
		10 dozluk flakonlarda, sulandırıcısı soğuk zincir içinde	2**	7.5	15.0
Rotavirus aşıları	Monovalan	1 tek dozluk sıvı aşı paketi	2	115.3	230.6
	Monovalan	10 tek dozluk sıvı aşı paketi	2	43.3	86.6
	Monovalan	50 tek dozluk sıvı aşı paketi	2	17.1	34.2
	Monovalan	25 tek dozluk liyofilize toz aşı, sulandırıcısı soğuk zincir içinde	2	110.6	221.2
	Monovalan	25 tek dozluk liyofilize toz aşı, sulandırıcısı soğuk zincir dışında	2	10.5	21.0
	Pentavalan	1 tek dozluk sıvı aşı paketi	3	146.0	438.0
	Pentavalan	10 tek dozluk sıvı aşı paketi	3	76.2	228.6
	Pentavalan	25 tek dozluk sıvı aşı paketi	3	45.9	137.7

* Her doz için verilen hacimler orta düzeyde ve aşılama yerindeki stoklar için ikincil paket hacimleridir, ulusal düzeydeki stoklarda aşılar üçüncül paketlerle saklandığından her doz için verilen hacim daha büyük olabilir.

** Kızamık aşısının ikinci dozu rutin ya da kampanya kullanımı şeklinde olabilir.

Latin Amerika ülkelerinde soğuk zincir kapasitesinin yetersizliği dışında başka güçlükler de yaşanmıştır. Bu ülkeler aşı alımını PAHO aracılığıyla gerçekleştirmektedir. PAHO, pazarlık gücü sayesinde aşığı pazardaki en düşük fiyata sağlamayı başarmıştır. Monovalan aşı fiyatı doz başına 7.5 ABD doları (toplam 15 dolar), pentavalan aşı fiyatı doz başına 5.5 ABD doları (tam aşılama 16.5 dolar)'dır. Oniki ülke aşığı PAHO fonu aracılığıyla almaktadır. Latin Amerika'daki 6 ülke ise GAVI tarafından desteklenmektedir. Aşının kullanılmaya başlandığı ilk dönemlerde aşığı doğrudan üretici firmalardan satın alan ülkelerde aşı alımında gecikmeler yaşandığı bildirilmektedir. Fon aracılığıyla alan bir ülkede de aşı parasının ödenmemesi nedeniyle aşı alınamadığı, birkaç ay ülke düzeyinde aşılama yapılamadığı bildirilmiştir (Oliveria 2011; Schael 2012).

Latin Amerika'da rotavirus aşılama deneyimlerinin anlatıldığı bir derlemede, aşının ruhsat sonrası yapılan etkinlik sonuçlarının önceki çalışmalara göre düşük olduğu belirtilmektedir. Bu durumun planlanmış çalışma koşullarının dışındaki gerçek dünya koşullarına bağlı olabileceği belirtilmektedir. Maksimum aşı etkisi için yüksek kapsayıcılık oranları gerektiği oysa rotavirus aşı kapsayıcılığının, aynı yaş grubundaki diğer aşıların kapsayıcılığından düşük kaldığı, hatta bir diğer oral aşı olan oral polio aşısından bile düşük düzeyde olduğu bildirilmektedir. Düşük kapsayıcılığın nedeninin ishale bağlı ölümlere en çok maruz kalan, sağlık hizmetine erişemeyen çocuklar olduğu vurgulanmaktadır. Diğer bir deyişle olasılıkla ishale bağlı ölüm açısından en büyük risk altında olan sağlık hizmetine ulaşamayan çocuklar rotavirus aşısına da ulaşamamışlardır (Oliveria, 2011; Schael 2012).

Rotavirus aşı kapsayıcılığının diğer çocukluk çağı aşılarından daha düşük olmasının olası bir nedeni rotavirus aşı uygulamasındaki yaş kısıtlaması olarak açıklanmaktadır. DSÖ'nün ilk önerisi aşığı 12 haftadan sonra başlanamayacağı, monovalan aşının 24, pentavalan aşının 32. haftadan sonra uygulanamayacağı idi. Ancak pazarlama sonrası

deneyimler doğrultusunda güvenli bulunması üzerine DSÖ tarafından 6-15 haftalar arasında da ilk doza başlanabileceğini, her iki aşının da 32. hafta sonuna kadar kullanılabilceği duyuruldu. Ancak aşığı 15 haftalıktan büyük çocuklarda başlanamaması, 32 haftadan sonra devam edilemiyor olması yine de diğer aşılarla göre daha düşük kapsayıcılığa sahip olmasına neden olacaktır. Düşük kapsayıcılığın olası diğer bir nedeni olarak da, bazı ülkelerde aşıların zaman zaman stokta bulunmasında ya da transportu için gerekli termos sayısındaki yetersizlikler nedeniyle periferde ulaştırılmalarında yaşanan sorunlar gösterilmektedir.

Yine de rotavirus aşısının ulusal bağışıklama programına eklenmesinin Hepatit B aşısından çok daha hızlı olduğu, bunda GIVS 2006-2015 in ve PAHO'nun ProVac İniyativ'in özellikle teknik kapasiteyi artırıcı desteğinin büyük etkisi olduğu belirtilmiştir.

Gayri safi milli geliri <1000 dolar olan ülkeler GAVI desteğiiyle aşı alımına yönlendirilmektedir (Lydon, 2008)

Rotavirus aşılarında Porcine circovirus tip 1 uyarısı

Glaxo Smith Kline firması, 15 Mart 2010 tarihinde FDA'ya, üreticisi olduğu Rotarix aşısında bağımsız akademik bir bilimsel araştırma sırasında tesadüfen Porcine circovirus tip 1 (PCV 1) DNA'sının saptandığını bildirmiştir. Araştırıldığında PCV 1 DNA'sının rotavirus aşılarının hazırlandığı ve üretildiği hücre bankasında ve tamamlanmış Rotarix aşılarında da olduğu belirlenmiştir. Bu virusun insanlarda ya da hayvanlarda hastalığa yol açtığı bilinmemektedir. Yine de FDA, ileri incelemeler yapılan kadar bu aşının kullanılmamasını önermiştir. Ancak DSÖ ve EMA, virusun hastalık yapıcı etkisinin bilinmediğini, o güne dek kullanılan binlerce doz aşının sorun yaratmadığını, aşığı karşı güvensizlik oluşmaması için böyle bir öneride bulunmayacağını bildirmiştir. Daha sonra Rotateq aşısı incelendiğinde onda da PCV1 ve PCV 2 varlığı belirlenmiştir. FDA 14 Mayıs 2010'da, yapılan araştırmalar sonucunda virusun

hastalık yapıcı etkisinin saptanmadığını, aşılardan yararlı etkisinin bu virusun olası etkisinden çok daha fazla olduğunu belirterek aşılardan güvenle kullanılmaya devam edilebileceğini duyurmuştur. Bu bilgi aşılardan prospektüsüne eklenmiştir.

DSÖ'nün ishalleri hastalıkların önlenmesinde rotavirus aşısı dışındaki önerilerine bakış

DSÖ, hem 2007'deki ilk rotavirus aşısı önerisinde hem de 2009'daki güncellemesinde ishalleri hastalıklarda etkenin sadece rotavirus olmadığını bu nedenle aşının tüm ishalleri hastalıklara karşı koruma sağlamayacağını vurgulamayı da ihmal etmemiştir. Aşının tüm çocukluk çağı ishallerinden koruyacağı yanlış algısının oluşmaması için DSÖ, rotavirus aşısının ekleneceği ülkeleri bu konuda dikkatli olmaya çağırarak, beraberinde temizlik ve sanitasyon düzeylerinin iyileştirilmesi, oral rehidratasyon tedavisinin, çinko desteğinin ve diğer etkili tedavilerin farkındalığının ve erişiminin sağlanması da önerilmiştir (WHO, 2007-b; WHO, 2009-b)

Ishalleri hastalıkların gelişmekte olan ülkelere daha sıklıkla görülmesi buralarda güvenli içme suyu, sanitasyon ve hijyen koşullarının yeterli olmaması, genel olarak sağlığın ve beslenme durumunun kötü olması ile ilgilidir. Rotavirus aşılması gelişmiş ülkelere ishale bağlı hastaneye başvuruları azaltmıştır ancak ishale bağlı ölümlerin daha çok görüldüğü gelişmekte olan ülkelere istenen etkiyi sağlamada yetersizdir. Dünyada halen 2.5 milyar insan gelişmiş sanitasyon olanaklarına sahip değildir; yaklaşık 1 milyar insan güvenli içme suyuna ulaşamamaktadır (UNICEF, 2009). Bu sağlıksız koşullar ishale yol açan patojenlerin çok kolaylıkla yayılmasına yol açmaktadır.

Milenyum hedeflerinden dördüncüsü olan çocuk ölümlerinin üçte iki azaltılması için hedeflenen sürenin sonuna yaklaşılması nedeniyle UNICEF ve DSÖ 2009 yılında "ishal: neden çocuklar hala ölüyor, daha ne yapmalıyız" başlıklı bir rapor yayımlamıştır (UNICEF, 2009). Burada rotavirus aşısı dışında güvenli içme ve kullanma suyunun sağlanması, sanitasyon olanaklarının iyileştirilmesi, anne sütüyle

beslenmenin teşvik edilmesi, çinko ve vitamin A desteğinin sağlanması, ellerin su ve sabunla yıkanmasının sağlanması için çaba gösterilmesi, oral rehidratasyon sıvısına erişimin sağlanması, ishalleri beslenmenin devam ettirilmesi, daha fazla sıvı alımının sağlanması da önerilmektedir.

Türkiye'de rotavirus aşısının yeri neresi?

Her iki rotavirus aşısı da Türkiye'de ruhsatlandırılmıştır, ulusal bağışıklama programında değildir. Türkiye'de rotavirus sıklığına ve serotip dağılımına ilişkin çalışmalar vardır ancak ulusal düzeyde bir sörveys programı yürütülmemektedir. Aşı fiyatı Rotarix için 142,32 TL (76,8 ABD doları, tam bağışıklama 153,6 dolar), Rotateq için 114,01 TL'dir. (61,6 ABD doları, tam bağışıklama için 184,8 dolar) dir. Aşı etkinliğine ilişkin geniş çapta yapılmış çalışma yoktur.

Türkiye'de de rotavirus sörveys sisteminin oluşturulması gerekmektedir. Soğuk zincir kapasitesinin ciddi anlamda artırılmasını gerektirmektedir. Bugünkü düzeydeki aşı fiyatı ile ulusal düzeyde rotavirus aşılması sürdürülebilir olmayacaktır. Diğer ishalleri hastalıklar ve bulaşıcı hastalıkların önlenmesi için de gerekli olan güvenli içme suyu, kapalı sistem tuvalet, kanalizasyon, yerli gıdanın alınması vb sağlanmalıdır.

Gelişmekte olan ülkeler için yanıtlanması gereken sorular vardır: Aşı hastalık yükünü, şiddetini etkiledi mi? Serotip dağılımı, yaş dağılımı değişti mi? Aşılanmayanlara etkisi ne oldu? Koruyuculuk süresi ne kadar? (Oliveria, 2011).

Son Söz

Rotavirus aşısına "sihirli değnek" anlamı yüklememek gerekir. Önemli olan aşının, gerekli bağışık yanıtı oluşturabilecek kadar iyi beslenmiş, güvenli içme suyu olan, kanalizasyonun yanında oynamak zorunda olmayan çocuklara, güvenli soğuk zincir içinde, diğer sağlık hizmetleri ile birlikte parasız olarak sağlanabilmesidir.

Altıncı Dünya Pediyatrik İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nin dünyadaki aşı dağıtımının konu edinildiği açılış konuşmasında söylendiği gibi: Hastalıklara karşı "aşılar" değil "aşılama" korur ("Vaccines do not prevent disease, vaccination prevents disease") (Dinleyici, 2010).

DİPNOT

1 6. Dünya Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Kongresi, Açılış konuşması

KAYNAKLAR

- Altındış M, Yavru S, Şimşek A, Özkul A, Çeri A, Koç H.** (2004) Rotavirus infection in children with acute diarrhea as detected by latex agglutination, ELISA and polyacrylamide gel electrophoresis. *Indian Pediatr.* 41: 590-594
- Armah GE, Sow SO, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, et al.** (2010) Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* ; 376: 606-14
- Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH.** (1974) Dedection of a new virus by electron microscopy of fecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet.* 1: 149-151.
- Blutt, SE, Conner ME.** (2007). Rotavirus: to the gut and beyond. *Curr Opin Gastroenterol.*23:39-43.
- Bozdayi G, Dogan B, Dalgic B, Bostanci I, Sari S, Battaloglu NO, Rota S, Dallar Y, Nishizono A, Nakagomi O, Ahmed K.** (2008) Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol;* 80(4):733-40
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention).** (2006) Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.*;55(RR-12):1-16
- CDC (1999-a)** Rotavirus vaccine for prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;48(RR-2):1-20.
- CDC (1999-b)** Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States, 1998-1999. *Morb Mortal Wkly Rep,*48(27):577-81.
- Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T.** (1987) Rotaviruses in infants with diarrhea studied by viral RNA elektrophoresis in Ankara, Turkey *Turk J Pediatr.* 29:145-149.
- Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugöl Z, Yıldırım I, Celik U, et al.** (2009) Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: A hospital-based study. *J Infect Dis;*200 (suppl 1):S234-8.
- Chen S-C, Tan L-B, Huang L-M, Chen K-T.** (2012) Rotavirus infection and the current status of rotavirus vaccines. *Journal of Formosan Medical Association.* 111,183-92.
- Clark HF, Offit PA, Parashar UD, Ward RL.** (2008) Rotavirus vaccines. in Plotkin S, Orenstein W, Offit P (Eds). *Vaccines (5th ed)* Elsevier Inc, UK.
- Cunliffe N, Nakagomi O.** (2007) Introduction of rotavirus vaccines in developing countries: remaining challenges. *Annals of Tropical Pediatrics ;*27:157-67.
- Çataloluk O, Itturiza M, Gray J.** (2005) Molecular characterization of rotaviruses circulating in population in Turkey. *Epidemiol Infect.* 133:673-678
- Çiçek C, Karataş T, Altuğlu I, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Bilgiç A.** (2007). Comparison of ELISA with shell vial cell culture method for the detection of human rotavirus in fecal specimens detection of human rotavirus. *New Microbiol.* 30(2): 113-8

Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J. (2006) Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 25:30-41.

Dinleyici EC, Kurugol Z. (2010) 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). *Expert Rev Vaccines*;9 (3):261-72.

Franco MA, Angel J, Greenberg HB. (2006) Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine.* 24(15): 2718-31.

Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. (2004) Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine.* 22(1): 49-54.

Flewett T, Bryden A, Davies H. (1974) Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet.* 2: 61-63.

Gray J, Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Mrukowicz J, Guarino A, et al. (2008) Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 46 (2): 24-31

Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, et al. (2006) Rotavirus vaccines: Current prospects and future challenges. *Lancet.* 368:323-332

Global Immunization News. http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html. Erişim: 05.01.2012

Global Vaccine Research Forum. http://www.who.int/vaccine_research/about/gvrf_2004/en/gvrf_2004_bresee.pdf

Grimwood K, Buttery JP. (2007) Clinical update: rotavirus gastroenteritis and its prevention. *Lancet.* 28; 370: 302-4.

Grimwood K, Lambert SB. (2009) Rotavirus vaccines. Opportunities and challenges. *Human Vaccines* ;5(2):57-69.

Huilan S, Zhen LG, Mathan MM et al. (1991) Etiology of acute diarrhoea among children in

developing countries: a multicentre study in five countries. *Bull World Health Organ.* 69:549-55

Iturriza Gomara M, Wong C, Blome S, Desselberger U, Gray J. (2002) Molecular characterization of VP6 genes of human rotavirus isolates: correlation of genogroups with subgroups and evidence of independent segregation, *J Virol.* 76: 6596-6601.

Jiang V, Jiang B, Tete J, Parashar UD, Patel M. (2010) Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries. *Human Vaccines* 6(7):532-42.

Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T (1997) Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet*;350(9086):1205-9.

Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: **Knipe DM, Howley PM, Griffin DE.** (2001) *Field's virology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1787-1833

Karadag A, Acikgoz ZC, Avci Z, Catal F, Gocer S, Gamberzade S, Uras N. (2005) Childhood diarrhea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus negative cases. *Scand J Infect Dis.* 37:269-275

Khoury H, Ogilvie I, Khoury AC, Duan Y, Goetghebeur MM. (2011) Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population. *BMC Infectious Diseases*; 11(9):1-11

Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F, Bak M, Yaprak I, Ozkinay F, Ozkinay C. (2003) Rotavirus gastroenteritis among children among five years of age in İzmir, Turkey. *Turk J Pediatr.* 45: 290-294

Kurugöl Z. (2007) Türkiye'de rotavirus epidemiyolojisi. Editör Salman N. *Rotavirus enfeksiyonları ve korunma.* Medya Tower, İstanbul; 31-36.

Lee BY, Assi TM, Rookkapan K, Wateska AR, Rajgopal J, Sornsrivichai V, Chen S, et al (2011) Maintaining vaccine delivery following the introduction of the rotavirus and pneumococcal Vaccines in Tailand. *Plos one*;6(9):e24673.

Lepage P. Rotavirus. (2008) Evidence for vaccination. *Pediatr Infect Dis J*; 27:1

Lydon P, Levine R, Makinen M, Brenzel L, Mitchell V, Milstien JB, Kamara L, Landry S. (2008) Introducing new vaccines in the poorest countries: What did we learn from the GAVI experience with financial sustainability? *Vaccine* 26:6706-16.

Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. (2010) Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Eng J Med*; 362:289-98.

Matthijssens J, Ciarlet M, Rahman M, Attoui H, Bányai K, Estes MK et al. (2008) Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Arch Virol.* 153(8): 1621-29.

Meral M, Bozdayı G, Özkan S, Dalgıç B, Alp G, Ahmed K. (2011) Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus prevalansı, serotip ve elektroferotip dağılımı. *Mikrobiyol Bül* 45(1):104-12.

Naghipour M, Nakagomi T, Nakagomi O. (2008) Issues with reducing the rotavirus-associated mortality by vaccination in developing countries. *Vaccine* 26:3236-3241.

Oliveira LH, Danovaro-Holliday C, Sanwogou, Ruiz-Matus C, Tambini G, Andrus JK. (2011) Progress in the introduction of the rotavirus vaccine in Latin America and the caribbean. Four years accumulated experience. *Ped Inf Dis J*;30(1):S61-S66.

Ogilvie I, Khoury H, El Khoury AC, Goetghebeur MM. (2011) Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe. Serotype distribution and burden of illness. *Human Vaccines* 7(5):523-33.

Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD. (2011) Real-world impact of rotavirus vaccination. *Ped Infect Dis J* 30(1):S1-S5.

Parez N. (2008) Rotavirus gastroenteritis: Why to back up the development of new vaccines? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 31: 253-69

Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. (2003) Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 9(5): 565-7

Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, et al. (2006) Rotavirus and severe childhood diarrhoea. *Emerg Infect Dis.* 12:304-306.

U.S. Food and Drug Administration. (2012) Update on Recommendations for the Use of Rotavirus Vaccines. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm212140.htm> (Sor erişim tarihi 12 Şubat 2012)

Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EA, Huang LM, Quak SH, et al. (2009) Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine*;27(43):5936-41.

Procop GW. (2001) Gastrointestinal infections. *Infect Dis Clin North America.* 15(4): 1073-108.

Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, Berstein DI, Pichichero ME, Zito ET, et al. (1996) Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine-report of the National Multicenter Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *pediatrics* 97:7-13.

Ruiz-Palacioz GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al, (2006) fort he Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine againts severe rotavirus gastroenteritis. *N Eng J Med*; 354:11-22

Salazar-Lindo E, Santisteban Ponce J, Chea-Woo E. (2000) Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med.* 343: 463-67.

Schael IP, O'Ryan M, Saez-Liorens X, Linhares AC, Velazquez FR, Colindres RE, Breuer T, Ortega-Barria E. (2012) Clinical development, registration, and introduction of human rotavirus vaccine: The Latin American experience. *Trials in Vaccinology* 1:10-20.

Tapisız A, Karahan ZC, Çiftçi E, İnce E, Doğru Ü. (2011) Changing patterns of rotavirus genotypes in Turkey. *Curr Microbiol* 63:517-22.

The Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT) (2006) The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect.* 134:908-16.

UNICEF, WHO (2009) Diarrhoea: Why children are still dying and what can be do? http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf Erişim tarihi 18 Şubat 2012

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. (2006) Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*; 354(1):23-33.

WHO (2007) Rotavirus Vaccines. *MMWR Wkly Epidemiol Rec* ;82:285-95.

WHO (2009-a) Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009- conclusions and recommendations. *MMWR Wkly Epidemiol Rec* ;84:220-36

WHO (2009-b) Rotavirus vaccines: an update. *MMWR Wkly Epidemiol Rec*;84:533-38.

WHO (2009-c) Introduction of rotavirus vaccine into national immunization programmes. Management manual, including operational information for health workers. WHO/IVB/09.09

WHO (2011) The immunological basis for immunization series: Module 21 Rotavirus. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502641_eng.pdf Erişim tarihi 14 Ocak 2012

Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, et al. (2010) Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*;376:615-23.