

ROTAVİRUS AŞI ETKİLERİ

Zafer KURUGÖL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR
zafer.kurugol@ege.edu.tr

ÖZET

Rotavirus, ishalin, özellikle beş yaş altı çocuklarda hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritin en önde gelen etkenidir. Dünya genelinde her yıl 2 milyondan fazla hastane yatışına ve yaklaşık 600 bin ölüme sebep olurlar. Morbidite ve mortaliteye yol açmasının yanında, önemli bir ekonomik yüke de neden olan rotavirus ishalinin önlenmesinde tek yöntem aşılamadır. Günümüzde iki yeni rotavirus aşısı [monovalan insan rotavirus aşısı (RV1, Rotarix) ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı (RV5, RotaTeq)] dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerika, Avrupa, Avusturalya ve zengin Asya ülkelerinde yapılan klinik çalışmalar, orta ve üst gelir grubundaki ülkelere her iki rotavirus aşısının (RV1 ve RV5), rotavirus gastroenteritine, özellikle ciddi rotavirus gastroenteritine karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını göstermektedir. Bu verilere dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Haziran 2009'da dünyanın tüm ülkelerinde rotavirus aşısının ulusal aşı programlarına eklenmesini önermiştir. Rotavirus ölümlerinin hemen tümü gelişmekte olan ülkelere görüldüğü için, DSÖ rotavirus aşılmasının öncelikle dünyanın fakir ülkelerinden başlatılması gerektiğini vurgulamaktadır. Ancak, rutin aşılanmanın önünde, aşı maliyetinin yüksek olması yanında, farklı serotip dağılımı ve buna bağlı aşı etkinliğinin değişebileceği gibi engeller vardır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarla rotavirus aşılarının gelişmekte olan ülkelere gelişmiş ülkelere benzer koruyuculuk sağlayıp sağlamadığı değerlendirilmiştir. Genel olarak, gelişmekte olan ülkelere rotavirus aşılarının koruyuculuk oranları (% 46-77), orta ve yüksek gelirli ülkelere (% 85-100) göre daha düşük bulunmuştur. Bununla beraber, gelişmekte olan ülkelere rotavirus aşılmasının halk sağlığı üzerine olan etkilerinin daha anlamlı olduğu görülmüştür. Örneğin, monovalan rotavirus aşısı (RV1), Güney Afrika'da aşıli her 100 çocuk için yılda 4.2 ciddi rotavirus gastroenteriti atağını önlerken, daha fakir olan Malawi'de daha fazla (6.7 ciddi rotavirus gastroenteriti atağını) önlemektedir. Yine son çalışmalar, rotavirus aşılarının sadece aşıli bebekleri değil, aşılanmamış bebekleri ve daha büyük yaşta-ki çocukları koruduğu, yani "herd immünite" sağladığını göstermiştir. Tüm bu veriler, DSÖ'nün rotavirus aşılarının dünyanın tüm ülkelerinde ulusal aşı programlarına eklenmesi önerisini desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: gelişmekte olan ülkeler, rotavirus, rotavirus aşıları, universal aşılama

SUMMARY

Efficacies of Rotavirus Vaccine

Rotavirus is the primary cause of severe gastroenteritis among infants and children aged <5 years. Worldwide, rotavirus causes an estimated 600,000 deaths and more than 2 million hospitalizations each year. In addition to causing morbidity and mortality in children, rotavirus gastroenteritis creates a major economic burden on health care systems and families. Currently, the two new rotavirus vaccines [monovalent human rotavirus vaccine (RV1, Rotarix) and pentavalent human-bovine reassortant vaccine (RV5, RotaTeq)] have available. Clinical studies and post-licensure surveillance data suggest that both rotavirus vaccines have provided adequate protection against rotavirus gastroenteritis, especially severe disease, in high- and middle-income countries in the America, Europe and Australia. In these countries, the two rotavirus vaccines prevent about 98 percent of the most severe cases, including 96 percent of rotavirus cases requiring hospitalization. Therefore, in June 2009, the World Health Organization recommended the inclusion of rotavirus vaccination in the national immunization programs of all regions of the world. In particular, countries where deaths among children due to diarrhoeal diseases account for >10 % of under <5 years mortality rate should prioritize the introduction of rotavirus vaccination. However, the key question for global vaccination is whether the rotavirus vaccines will provide equal protection everywhere. Recent studies evaluated the effectiveness of rotavirus vaccines in low-income countries. The studies demonstrated that vaccine efficacy of rotavirus vaccines is lower in low-income countries (46-77 %) than in high and middle income countries (85-100 %). For example, vaccine efficacy against severe gastroenteritis was lower in Malawi (49.5 %) than in South Africa (76.9 %). However, the episodes of severe gastroenteritis prevented in Malawian children were greater than those of the South African children: 6.7 vs 4.2 episodes per 100 vaccinated infants, respectively. In summary, although protective efficacy rates are lower than those from high and middle-income countries, public-health impact of rotavirus vaccines in low income countries is more significant. In addition, post-licensure effectiveness studies show that rotavirus vaccines not only reduce rotavirus activity in infancy but they also decrease rates of rotavirus diarrhea in older and unimmunized children. These data confirm the global rotavirus vaccination recommendation of the World Health Organization.

Keywords: global rotavirus vaccination, infant, low income countries, rotavirus, rotavirus vaccines

Rotavirus (RV), ishalin, özellikle beş yaş altı çocuklarda hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritin en önde gelen etkenidir. Diğer viral enteropatojenler gibi hafif klinik tabloya yol açmakla beraber, rotaviruslar genellikle dehidratasyon, elektrolit dengesizliği ve asidozla seyreden ağır klinik tablolara yol açarlar. Dünya genelinde her yıl 2 milyondan fazla hastane yatışına ve yaklaşık 600 bin ölüme neden olur⁽²⁵⁾. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin % 5'inden rotaviruslar sorumludur. Beş yaş altı çocuklarda aşı ile korunabilir hastalık ölümleri arasında, rotaviruslar, pnömokoklardan sonra ikinci sırayı almaktadır.

Rotavirusa bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu (% 90'ından fazlası), tıbbi bakıma ulaşmakta zorluk çeken gelişmekte olan ülkelerde görülür. Bununla birlikte, RV ishalleri sadece gelişmekte olan ülkelerin değil gelişmiş ülkelerin de önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde mortaliteye neden olmasa da önemli bir morbidite nedenidir, hastane yatışlarına ve ekonomik kayıplara sebep olmaktadır⁽¹⁹⁾. Demokratik virus olarak da tanımlanan rotavirusların neden olduğu gastroenteritler, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür⁽¹⁴⁾. Tüm dünyada, 5 yaş altı çocuklarda görülen akut gastroenterit olgularının % 35-40'ından rotaviruslar sorumludur. Hemen hemen bütün çocuklar beş yaşına gelene kadar en az bir kez RV enfeksiyonu geçirir.

Bu ağır hastalık yükü nedeniyle RV 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 hijyen kuralları, RV enfeksiyonlarının önlenmesinde etkili değildir. Rotavirus, infekte kişilerin dışkıсында yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Akut hastalık sırasında çocukların dışkının her bir gramında 100 milyar kadar virüs partikülü yaydığı bilinmektedir. Dışkı yoluyla virus atılımı, hastalık gelişmeden önce başlar. İshal başlamadan önceki 2-3 günlük süre içerisinde dışkıda genellikle RV tespit edilir. Atılım, yaklaşık 10 gün devam eder, bulguların düzelmesinden sonra 2-3 gün daha sürer. Rotavirus, birçok kimyasal dezenfektana,

sıcaklık değişimine dayanıklıdır. Çalışmalarda rotavirusun kuru yüzeylerde 6 ile 60 gün arasında canlı kaldığı tespit edilmiştir. Rotaviruslar mevcut antiviral ilaçlarla inhibe edilememektedir. Tüm bu nedenlerle, korunması çok zor olan, kolaylıkla yayılabilen ve önemli hastalık yüküne sahip olan rotaviruslara bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması/önlenmesi ancak etkin ve güvenilir aşılarla mümkün olacaktır. Günümüzde, iki RV aşısı [monovalan human rotavirus aşısı, RV1 (Rotarix, GlaxoSmithKline) ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı, RV5 (RotaTeq, Merck)] tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır⁽¹⁰⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünyanın tüm ülkelerinde rotavirus aşısının ulusal aşı programlarına eklenmesini önermektedir⁽²⁶⁾.

İki yeni rotavirus aşısı (RV1 ve RV5) ruhsat almadan önce geniş saha çalışmaları yapılmış ve her iki aşının etkinlik ve güvenilirliği ayrı ayrı titizlikle değerlendirilmiştir^(18,24). Güney Amerika ülkelerinde 63,225 bebekte yapılan geniş çalışmada, RV1 aşısının RV isheline karşı % 72, ciddi ishale karşı % 85 koruma sağladığı, invajinasyona yol açmadığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. RV5 aşısının etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla 68,103 bebekte yapılan, çok merkezli (ABD ve Avrupa'da) plasebo-kontrollü geniş çalışmada (Rotavirus Efficacy and Safety Trial, REST), RV5'nin RV isheline karşı % 74, ciddi ishale karşı % 98 koruma sağladığı ve güvenilir olduğunu göstermiştir⁽²⁴⁾. Özetle, ruhsat öncesi çalışmalar, her iki RV aşısının özellikle ağır RV gastroenteritine karşı yüksek korunma sağladığını ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

Aşılar ruhsat aldıktan sonra yapılan izlem çalışmalarında da her iki aşının etkin ve güvenilir olduğu dökümanite edilmiştir. RV1'nin ilk RV sezonunda ciddi RV gastroenteritine karşı etkinliği % 95.8; ikinci yılda ise % 86 olarak saptanmıştır (iki sezon kombine edildiğinde % 90 bulunmuştur)⁽¹¹⁾. Benzer şekilde RV5 aşısının etkinliğinin değerlendirildiği geniş bir klinik çalışmada, aşılamadan sonraki iki RV mevsiminde RV5'in ciddi RV gastroenteritine etkinliğinin % 94.3 ve herhangi bir RV gastroenteritine etkinliğinin ise % 58.5 olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾.

Rotavirus aşılarından beklenen doğal RV enfeksiyonuna benzer immünite oluşturarak,

ciddi RV gastroenteritine karşı koruma sağlama-sı, hastane yatışlarını ve ölümleri önlemesidir⁽⁷⁾. Bu nedenle, RV aşılarda etkinliğini göstermede en güvenilir, en objektif yöntem aşılamanın has-tane yatışları üzerine etkilerinin değerlendiril-mesidir. RV1 ile Güney Amerika'da yapılan çalışmalar, aşılamanın hastane yatışlarını % 85 azalttığını, Avrupa'da yapılan çalışmalar ise acil başvurularında % 94, hastaneye yatışlarında % 96 azalma sağladığını göstermiştir⁽²³⁾. RV5 ile yapılan çalışmalarda da, RV ishali nedeniyle hastane yatışlarında % 96 ve acil servise başvu-rularında % 94 azalma olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾.

Market sonrası sürveyans çalışmaları da RV aşılarda halk sağlığına önemli etkilerini ve RV aşılarda ile invajinasyon arasında ilişki olma-dığını net olarak göstermiştir^(6,20). ABD'de yapı-lan sürveyans, ulusal aşılama öncesi 15 yılın (1991-2006) RV aktivitesi ile aşılama sonrası (2007-2008 yılları) karşılaştırıldığında, RV sezo-nunun 2-4 ay kısaldığını ve laboratuvar konfir-me olgu sayısının % 50'den fazla azaldığını göstermiştir⁽⁴⁾. Aşılama öncesi 2000-2006 yılları ile aşılama sonrası (2007 ve 2008 yılları) karşılaşt-ırıldığında, RV sezonunda sırasıyla 15 ve 8 hafta gecikme olduğu gözlenmiş ve 2000-2006 arasında ortalama 26 hafta süren rotavirus sezo-nunun, 2007-2008 yıllarında önemli ölçüde kısıld-ığı, 14 haftada bittiği gösterilmiştir. Rotavirus pozitif test oranı aşılama öncesine göre % 69 daha az bulunmuştur. 2008-2009 arasında 2007-2008 yıllarına göre pozitif test sonuçları daha fazla ve RV mevsimi daha uzun olmasına rağmen, her iki dönemde de 2000-2006 yıllarına göre RV aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir⁽⁵⁾. ABD'de rutin RV aşılması ile RV gastroenteritine bağlı hastaneye yatışları, acil başvuruları ve poliklinik başvurularında belirgin azalma sağlanmıştır⁽⁵⁾. Rutin RV aşıla-ması ile bir yılda 255,000 hekim başvurusu, 137,000 acil servis başvurusu, 44,000 hastane yatı-ş ve 113 ölüm önlenmiştir. Böylece, aşılamanın çocuk başına 66 USD, aşı dozu başına 22 USD kazanç sağlayacağı tahmin edilmektedir⁽¹³⁾.

Avrupa'da yapılan çalışmalarda da, RV aşılmasının maliyet etkin olduğu ve RV gastro-enteritine bağlı medikal ve finansal yükü azalta-cağı bildirilmiştir⁽²¹⁾. Avrupa'da Finlandiya mer-kezli yapılan REST ve FES (Finnish Extansion

Study) çalışmaları, 3 yıllık izlem sonucunda RV5 aşılması ile rotavirüslere bağlı hastane yatışları ve acil servis başvurularının % 94 azaldığını göstermiştir⁽²²⁾. Belçika'da RV1 Kasım 2006, RV5 Haziran 2007'de aşı şemasına girmiştir. Aşılama oranları, RV1 ile aşılananlarda % 95'tir. Aşılama öncesi periyod (1 Ekim 2005 - 31 Mayıs 2006) ile aşılama sonrası periyod karşılaştırıldığında, 2007-2008 sezonunda % 65, 2009-2010 yıllarında ise % 83 azalma sağlanmıştır⁽³⁾. Yine Avus-turalya'da, RV aşılarda 5 yaş altı çocuklarda rotavirüslere bağlı hastane yatışlarına etkisi % 89-94 olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. Zengin Asya ülkelerinde de (Singapur, Hong Kong ve Tayvan), 2 yıllık izlem sonucunda bile RV1 aşısı-nun ciddi RV gastroenteritine etkinliğinin % 96 gibi yüksek oranda devam ettiği gösterilmiş-tir⁽¹⁵⁾. İlginç olarak, bu monovalan aşı, G1'in neden olduğu ciddi RV gastroenteritine karşı yüksek etkinliği (% 100) yanında, non-G1 sero-tiplerin neden olduğu ciddi RV gastroenteritine karşı da yüksek (% 94) etkinlik göstermektedir.

Özetle, Amerika, Avrupa, Avusturalya ve zengin Asya ülkelerinde yapılan klinik çalışma-lar, orta ve üst gelir grubundaki ülkelere her iki RV aşısının (RV1 ve RV5), RV gastroenteritine, özellikle ciddi RV gastroenteritine karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını göstermektedir (Tablo 1). Bu verilere dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Stratetic Advisory Groups of Experts (SAGE), Haziran 2009'da dünyanın tüm ülkelerinde RV aşısının ulusal aşı programlarına eklenmesini önermiştir⁽²⁶⁾. Rotavirus ölümleri-nin hemen tümü gelişmekte olan ülkelere görüldüğü için, DSÖ rotavirus aşılmasının öncelikle dünyanın fakir ülkelerinden başlatıl-ması gerektiği düşüncesindedir. Bu nedenle, ishali hastalıkların hâlâ ölümlere neden olduğu ülkelere RV aşısının rutin aşı programına eklenmesinin özellikle öncelik taşıdığı vurgu-lanmaktadır. Ancak, rutin aşılamanın önünde, aşı maliyetinin yüksek olması yanında, farklı serotip dağılımı ve buna bağlı aşı etkinliğinin değişebileceği gibi engeller vardır. Gelişmekte olan ülkelere gelişmiş ülkelere nadir görülen serotiplerle infeksiyonlar sık görülür. Küresel olarak en sık rastlanan serotip G1P1A[8] olması-na rağmen, değişik coğrafi bölgelerde görülme sıklığı farklıdır. Kuzey Amerika, Avrupa ve

Avustralya'da infeksiyonların % 70'inden, oysa Güney Amerika ve Asya'da % 30'u, Afrika'da % 23'ünden sorumludur. Batılı ülkelerde daha az görülen G9, Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde sık görülen suşlardan biridir. Afrika'da G9 serotipi yanında G8, G5, G12, G3P1A[8], G2P1B [4], G4P1A [8] serotipleri, Güney Amerika'da G5 serotipi ile olgular bildirilmektedir. Bu nedenle, RV aşısı ülkelerin aşı takvimine implante edilirken RV serotiplerinin coğrafi dağılım farklılıkları göz önüne alınması gereken bir durum gibi görünmektedir. DSÖ önerdiği global RV aşılamaının hayata geçirilmesi için yanıtlanması gereken anahtar soru, gelişmekte olan ülkelere RV aşılarının gelişmiş ülkelere benzer koruyuculuk sağlayıp sağlamayacağıdır. Örneğin, RV1 aşısı, ABD'de ciddi ishale karşı % 96 gibi yüksek koruma sağlarken, Güney Amerika ülkelerinde daha düşük (RV ishale karşı % 72, ciddi ishale karşı % 85) koruma sağlamaktadır. Bununla beraber, bir Orta-Güney Amerika ülkesi olan Meksika'da 2007'de başlatılan universal rotavirus aşılama programı ile aşılama öncesi (2003-2006) yılda ishale bağlı ortalama 1792 ölüm görülürken, aşılama sonrası (2008 yılında) ölümlerin azaldığı (1107 ölüm olduğu) bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. RV1 aşılması ile ishale bağlı (tüm etkenler) ölümlerde % 41 azalma sağlanmıştır. Yine, ishal ile ilişkili hastane yatışlarında, rutin aşı öncesi dönem (2003-2006) ile karşılaştırıldığında, 2008'de % 11, 2009'da % 40 azalma olmuştur. Bir yaş altı çocuklarda ise ishal ile ilişkili hastane yatışlarında daha belirgin (2008'de % 25, 2009'da % 52) azalma görülmüştür⁽¹⁶⁾.

Gelişmekte olan ülkelere RV aşılarının RV gastroenteritine karşı etkinliği son yıllarda yapılan bazı çalışmalarla değerlendirilmiştir^(2,12,27). RV1 ile Güney Afrika ve Malawi'de; RV5 ile Gana, Kenya, Mali, Bengaldeş ve Vietnam'da geniş çalışmalar yapılmıştır. RV1 ile Güney Afrika ve Malawi'de yapılan çift kör, plasebo kontrollü, multisentrik faz III çalışma-

da, bu RV aşısının yaşamın ilk yılında Afrika'lı bebeklerde ciddi RV gastroenteritini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir⁽¹²⁾. Daha az gelişmiş olan Malawi'de ciddi RV gastroenteritine karşı aşı etkinliği Güney Afrika'dan daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, % 49.4 ve % 76.9). Ancak, RV aşısı Güney Afrika'da aşıli her 100 çocuk için yılda 4.2 ciddi RV gastroenteriti atağını önlerken, Malawi'de daha fazla (6.7 ciddi RV gastroenteriti atağını) önlemektedir. Benzer şekilde, RV5 ile Afrika ülkelerinde (Gana, Kenya ve Mali) 5468 ve Asya ülkelerinde (Bengaldeş ve Vietnam) 2036 bebekte yapılan iki geniş çalışmada, RV5'in ciddi RV gastroenteritine karşı etkinliği Vietnam'da % 63.9 iken Bengaldeş'te % 42.7 ve Afrika'da ise % 39.3 gibi daha düşük bulunmuştur^(2,27). Oysa, RV5, Vietnam'da aşıli her 100 çocuk için yılda 2.3 ciddi RV gastroenteriti atağı önlerken, Bengaldeş'de daha fazla (3.9) atağı önlemektedir. Özet olarak, gelişmekte olan ülkelere RV aşılarının koruyuculuk oranları, orta ve yüksek gelirli ülkelere göre daha düşük olmasına rağmen (Tablo 2), RV aşılamaının halk sağlığı üzerine olan etkileri daha anlamlıdır. Universal rotavirus aşılamaının gelişmekte olan ülkelere ciddi ishalleri hastalıklarda anlamlı azalma sağlayacağı umulmaktadır⁽⁸⁾.

Yine son yıllarda çalışmalarda, RV aşılarının sadece aşıli bebekleri değil, aşılanmamış bebekleri ve daha büyük yaştaki çocukları koruduğunu, yani "herd immünite" sağladığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Tüm bu çalışmalar, DSÖ'nün dünyanın tüm ülkelerinde RV aşılamaının ulusal aşı programlarına eklenmesi önerisini desteklemektedir. Özellikle, gelişmekte olan ülkelere RV aşılarının halk sağlığı üzerine olumlu etkilerinin gösterilmiş olması, ishalleri hastalıkların hâlâ ölümlere neden olduğu bu ülkelere RV aşısının rutin aşı programına eklenmesinin ne kadar akılcı ve önemli bir uygulama olacağını göstermektedir.

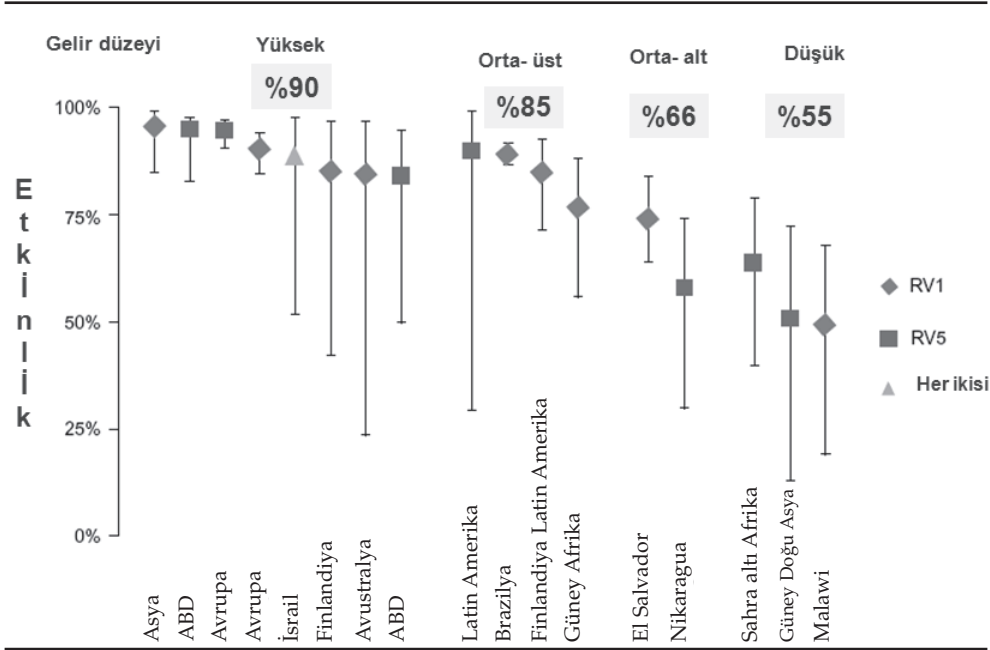
Tablo 1. Rotavirus aşıları klinik etkinlik çalışmaları.

	RV5 (REST)	RV1 (Güney Amerika)	RV1 (Avrupa)
Ciddi rotavirus gastroenteriti	% 98*	% 85**	% 96**
Hastane yatışları	% 96	% 85	% 96
Acil başvurusu	% 94		% 94
Doktor başvurusu	% 86		% 84

* Clark skoru >16 olan rotavirus gastroenteriti.

** Vesikari skoru ≥11 olan rotavirus gastroenteriti.

Tablo 2. RV aşısının etkinliği (ülke gelir grubuna göre).



KAYNAKLAR

- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: updated guidelines for use of rotavirus vaccine, *Pediatrics* 2009;123(5):1412-20.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-0466>
PMid:19332437
- Armah GE, Sow SO, Breiman RF et al. 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* 2010;376(9741):606-14.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60889-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60889-6)
- Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(Suppl 1):S21-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f5c51>
PMid:21183836
- Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ et al and for the PAEDS/APSU Study Group. Intussusception following rotavirus vaccine administration: Post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia, *Vaccine* 2011;29(16):3061-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.088>
PMid:21316503
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Delayed onset and diminished magnitude of rotavirus activity - United States, November 2007-May 2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(25):697-700.
PMid:18583958
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduction in rotavirus after vaccine introduction, United States, 2000-2009, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(41):1146-9.
PMid:19847149
- De Vos B, Vesikari T, Linhares AJ et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(10 Suppl):S179-82.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000142370.16514.4a>
PMid:15502699
- Dinleyici Ç, Kurugöl Z. 6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID), *Expert Rev Vaccines* 2010;9(3):261-72.
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.1>
PMid:20218854
- Grimwood K, Lambert SB, Milne RJ. Rotavirus infections and vaccines: burden of illness and potential impact of vaccination, *Paediatr Drugs* 2010;12(4):235-56.
<http://dx.doi.org/10.2165/11537200-000000000-00000>
PMid:20593908

10. Lepage P. Rotavirus. Evidence for vaccination, *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(Suppl 1):S1-2.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31815eedea>
11. Linhares AC, Velázquez FR, Pérez-Schael I et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study, *Lancet* 2008;371(9619):1181-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60524-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60524-3)
12. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants, *N Engl J Med* 2010;362(4):289-98.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904797>
PMid:20107214
13. O'Ryan M, Linhares AC. Update on Rotarix: an oral human rotavirus vaccine, *Expert Rev Vaccines* 2009;8(12):1627-41.
<http://dx.doi.org/10.1586/erv.09.136>
PMid:19943758
14. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea, *Emerg Infect Dis* 2006;12(2):304-6.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1202.050006>
PMid:16494759
15. Phua KB, Lim FS, Lau YL et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study, *Vaccine* 2009;27(43):5936-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.098>
PMid:19679216
16. Quintanar-Solares M, Yen C, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Patel MM. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children < 5 years of age in Mexico, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1 Suppl):S11-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181febf32>
PMid:21183834
17. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico, *N Engl J Med* 2010;362(4):299-305.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905211>
PMid:20107215
18. 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(1):11-22.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052434>
PMid:16394298
19. Saronio-Gabarro MS, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries, *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(Suppl 1):7-11.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000197622.98559.01>
20. Tate JE, Panozzo CA, Payne DC et al. Decline and change in seasonality of U.S. rotavirus activity after the introduction of rotavirus vaccine, *Pediatrics* 2009;124(2):465-71.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-3528>
PMid:19581260
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(22):4821-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.03.025>
PMid:16621194
22. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: Efficacy and safety among infants in Europe, *Vaccine* 2010;28(2):345-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.041>
PMid:19879226
23. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Lancet* 2007;370(9601):1757-63.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61744-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61744-9)
24. 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(1):23-33.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052664>
PMid:16394299
25. World Health Organization. Rotavirus vaccines, *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(32):285-95.
PMid:17691162
26. World Health Organization. Meeting of the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009-conclusions and recommendations, *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(23):220-36.
PMid:19499606
27. Zaman K, Dang DA, Victor JC et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2010;376(9741):615-23.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60755-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60755-6)

Eş Zamanlı Oturum: Panel 3 sunuları

MOLEKÜLER TANI TESTLERİNİN DİRENÇ TAYİNİNDE KULLANIMI

Yöneten: **Rıza DURMAZ**

- Tüberkülozda hızlı moleküler tanı testleri
Rıza DURMAZ
- Moleküler tanı testlerinin direnç tayininde kullanımı: Gram pozitif bakteriler için hızlı moleküler tanı testleri
Bülent BOZDOĞAN
- Moleküler tanı testlerinin direnç tayininde kullanımı: Gram negatif bakteriler için hızlı moleküler tanı yöntemleri
Özgen ESER