

ROTAVİRUS AŞILARI

Mehmet CEYHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA
mceyhan@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Rotavirus çocukluk çağı ishallerinin en sık görülen nedenidir. Ülkemizde kış ayları en sık rastlandığı dönemdir. Dünya üzerinde her yıl yaklaşık 500,000 çocuğun rotavirus ishali nedeniyle hayatını kaybettiği gerçeği gözönüne alınarak, etkili bir rotavirus aşısı geliştirme çalışmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Sonuçta bir tetravalan aşı ABD'nde ruhsat almış ve rutin uygulamaya girmiş, ancak invajinasyona neden olması sonucu uygulamasına son verilmiştir. Son yıllarda geliştirilen 2 yeni rotavirus aşısı ise ABD ve Avrupa ülkeleri dahil birçok ülkede lisans almıştır. Bu aşularla yapılan faz 3 çalışmalar aşuların güvenilir olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: aşı, ishal, rotavirus

SUMMARY

Rotavirus Vaccines

Rotavirus is the most common etiologic agent of childhood diarrheal diseases. In Turkey, its incidence peaks during the winter. Since it has been estimated that around 500,000 children have died each year on the world, an effective vaccine has been to be found for the last decades. A tetravalent vaccine had been licensed and begun to be used in routine vaccination in the USA, but its application had been stopped because of invagination side effect. Two new rotavirus vaccines had been licensed in many countries including USA and European countries. These vaccines have been evaluated in phase 3 studies and determined as safe.

Keywords: diarrhea, rotavirus, vaccine

Rotaviruslar bütün dünyada, çocukluk çağı gastroenteritinin en önemli etkenidir. Hemen hemen bütün çocuklar 2-3 yaşına kadar bu virüsle infekte olurlar^(5,9). Özellikle hijyen koşullarının iyi olduğu gelişmiş ülkelerde bakteriyel etkenler daha az görüldüğünden, rotavirüs daha sık rastlanır. Ortalama olarak bütün dünyada infant ishallerinin % 10-20'si rotavirüs bağıdır⁽⁹⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran % 16.6 olarak bulunmuştur⁽³⁾. Sanılanın aksine, rotavirüs çoğunlukla dehidratasyonla seyreden ağır diyare ve kusmaya neden olur. Dolayısıyla ishale bağlı hastaneye yatışlarda da etken olarak ilk sırada yer almaktadır. Dünya üzerinde yılda 5-10 milyon olarak hesaplanan ishale bağlı çocuk ölümlerinin % 10-20'si rotavirüs kaynaklıdır^(1,8). Bu nedenle rotavirüs gastroenteritini önleyebilecek bir aşının yaygın olarak kullanılması, milyonlarca çocuğu ölümden kurtarabilecektir.

Hemen hemen bütün insanlar erken çocukluk dönemlerin-

de rotavirüs gastroenteriti geçirirler. Bütün çocukluk çağı ishallerinin % 10-60'ı rotavirüse bağıdır^(5,8,9). Türkiye gibi ılıman iklime sahip ülkelerde, rotavirüs genellikle kış aylarında ve 6-24 aylık çocuklarda ishale yol açar^(1,4). Semptomlar tipik olarak ateş, kusma ve 5-7 günlük sulu ishal şeklindedir^(5,9). Dehidratasyon diğer ishal etkenlerine göre daha yüksek oranda gelişir. Hastanede yatan çocukların gastroenteritlerinde de en önemli etken rotavirüsdür. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ölümlere neden olabilir. Dünya'da yılda 500,000'den fazla insanın rotavirüs ishali nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir⁽⁹⁾.

Rotaviruslar reovirüsler ailesi içerisinde yer alan, 11 çift iplikçikli RNA segmentinden oluşan bir genomu olan mikroorganizmalardır⁽⁸⁾. Her bir gen segmenti tek bir protein sentezletir. Bunların çoğunluğu yapısal proteinlerdir (vp.1, 2, 3, 6 ve 7). Serotip spesifik immün determinantlar ise dış

protein kabukta yer alan vp.3 ve vp.7'dir. Serotipe spesifik notralizan antikorlar ve immün cevap bu iki proteine karşı gelişir⁽⁵⁾.

Rotavirus insan yanında, çok sayıda memeli hayvanda da enfeksiyona neden olmaktadır. Ancak hayvan rotaviruslarının insanda enfeksiyon oluşturduğunu gösteren bir delil henüz bulunamamıştır. En azından altı farklı insan rotavirus grubu (A...F) tanımlanmıştır⁽⁵⁾. İnsan enfeksiyonlarına genellikle grup A neden olur. En az 15 de serotip mevcuttur. Bunlardan 6'sı VP7 (P tipi), 9'u ise VP4'le belirlenir. Yapılan çalışmalarda homotipik korunmayı sağlayan anti-vp.3 ve anti-vp.7 antikorlarının rolü oldukça iyi bir şekilde anlaşılırken, heterotipik korunma, yani kros-immünite için önemli olan anti-vp.6 (iç kapsid) antikorlarının önemi tam olarak saptanamamıştır⁽⁵⁾.

DENENEN AŞILAR

Rotavirusa karşı aşı geliştirmek için yapılan ilk çalışmalar Jennerian bir yaklaşımla başlamış, yani değişik hayvan rotavirusları attenüe edilmiştir. Bunun en önemli nedeni insan rotaviruslarının hücre kültürlerinde üretilmesinin güçlüğüdür. Bu amaçla iki sığır ve bir maymun rotavirusu çok sayıda çalışmada denenmiştir.

Sığır rotavirus aşıları

NCDV (Nebraska Calf Diarrhea Virus)

İnsanlarda ilk denenen rotavirus aşısı veterinerlikte geliştirilen NCDV suşudur. Virus ilk olarak ishali bir dananın dışkılarından izole edilmiş ve sığır hücre kültürlerinde 200 kez pasajlanarak attenüe edilmiştir⁽⁷⁾. Bu aşı yeni doğmuş danalarda yapılan serokonversiyon çalışmalarında ümit verici sonuçlar vermişse de, saha çalışmalarında beklenen etki elde edilememiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da yeterli etkinlik gösterilemeyince, virus sığır hücreleri yerine, antijenik olarak insan hücrelerine daha çok benzeyen *Cereophiteus* maymununun böbrek hücrelerinde pasajlanmış ve elde edilen suşa RIT 4237 adı verilmiştir⁽⁷⁾. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada aşının rotavirus gastroenteritini önlemede % 50 etkili olduğu gösterilmiş, ancak enfeksiyonun şiddetini azaltmadaki etkisi % 88 olarak bulunmuştur. Daha sonra Finlandiya ve A.B.D.'ndeki çalışmalarda da ümit verici sonuçlar alınmış, ancak gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde yapılan araştırmalar bu sonuçları desteklememiştir.

WC3 aşısı

Bu aşı Pennsylvania'da ishali bir dananın dışkılarından izole edilen bir sığır rotavirusunun CV I hücre kültüründe 12 kez pasajlanması ile elde edilmiştir⁽²⁾. WC3 suşu NCDV'den antijenik fenotip, RNA elektrofenotip ve primat eritrositlerinde

hemaglutinasyon yapmaması yönleriyle farklılık gösterir. İnfantlarda yapılan çalışmalarda yan etki gözlenmemiş, ancak NCDV gibi, bu aşıda da, dışkıdan virus atılımı düşük bulunmuştur. WC3 suşuna karşı % 90 homotipik antikor cevabı yanında, insan serotip 3 rotavirusuna karşı da % 50 heterotipik antikor cevabı gözlenmiştir⁽²⁾. Ancak her iki aşıda da en sık rastlanan serotip olan serotip 1 insan rotavirusuna karşı antikor cevabı meydana gelmemiştir. A.B.D.'nde yapılan araştırmalarda enfeksiyonun ağırlığını azaltmada % 80'in üzerinde etkili olarak bulunan bu aşı da, gelişmekte olan ülkelerde etkili olmamıştır. Bunun nedeni bu ülkelerde bakteriyel ishallerin daha sık olması veya serotip farklılığı olabilir.

Maymun rotavirus aşısı

Hayvan orijinli aşılarından üçüncüsü, ishali bir maymunun dışkılarından izole edilen *Rhesus* rotavirusunun FRhL-2 hücre kültüründe 16 kez pasajlanması ile geliştirilen *Rhesus* rotavirus aşısı (RRV)'dir⁽¹⁰⁾. *Rhesus* rotavirusunun nötralizan antijen fenotipi serotip 3 insan rotavirusu ile aynıdır. İnsanda ishale yol açmayan bu virus dışkıdan % 50 oranında atılır. Sığır rotaviruslarından farklı olarak, bu aşı ile insanlarda % 90 serum antikor cevabı elde edilmiştir^(10,11). Bu cevap daha çok serotip 3'e karşıdır, ancak heterolog antikor cevabı da ortaya çıkmaktadır. A.B.D. ve Finlandiya'da yapılan çalışmalarda yüksek oranda serolojik ve klinik koruyuculuk saptanması nedeniyle ortaya çıkan iyimser hava, gelişmekte olan ülkelerde elde edilen negatif sonuçlar nedeniyle yerini hayal kırıklığına bırakmıştır.

İnsan rotavirus aşısı (M37)

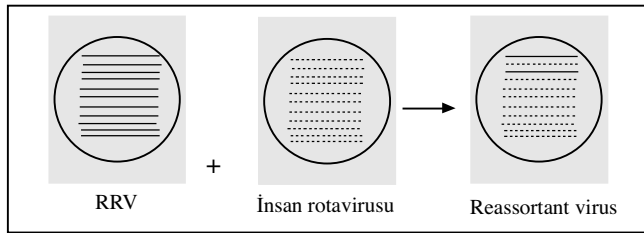
M37 insan rotavirus suşu Venezüella'da asemptomatik bir bebeğin dışkılarından izole edilmiş ve hücre kültürlerinde kısmen yeterli üreme gösteren bu suşun insan serotip 1 rotavirusu ile vp.7, diğer insan suşları ile de vp.4 antijenik benzerliği olması nedeniyle hayvan rotaviruslarından daha iyi koruyuculuk sağlayacağı ümit edilmiştir⁽¹⁰⁾. Ancak Venezüella ve Finlandiya'da yapılan çalışmalar bu aşının da beklenildiği kadar etkili olmadığını göstermiştir.

Monotipik reassortant aşılar

Hayvan rotaviruslarından geliştirilen aşılarında beklenildiği kadar heterotipik, insan rotaviruslarına karşı antikor cevabı elde edilemeyince, aşılamada insan rotaviruslarının kullanılması gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Ancak insan rotaviruslarının hücre kültürlerinde kolay üretilmemesi, bu konuda en önemli problem olmuştur. Bu problemi halledebilmek için rotavirusların kültür ortamında birbirlerinden rastgele gen transferi yapabilme özelliği kullanılmıştır. Farklı rotaviruslar aynı kültür ortamında çoğalırken, birbirlerinden gen değişimi yapmakta ve ortaya her iki virustan da farklı, yeni bir "reassortant" virus çıkmaktadır. İlk olarak serotip 3 RRV ile,

serotip I insan rotavirüsü çaprazlanarak, yeni bir reassortant virus elde edilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu yeni virus hem serotip 1 insan rotavirüsünün antijenik özelliklerini taşımaktadır, hem de RRV'nin hücre kültürlerinde kolay üreyebilme özelliklerine sahiptir (Şekil).

Şekil: İnsan-maymun reassortant virusunun geliştirilmesi.



Bu aşı ile yapılan ilk çalışmada, serotip 3 RRV aşısı ile reassortant aşı (DxRRV, serotip 1) karşılaştırılmış, 3 rotavirus sezonu boyunca korunma RRV aşısı ile % 65, DxRRV ile % 78 olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

Kısa bir süre sonra geliştirilen DxRRV serotip 2 aşısı Finlandiya'da yapılan bir çalışmada DxRRV serotip 1 aşısı ile karşılaştırılmış, serotip 2 reassortant aşıya klinik cevap daha iyi olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılığın toplumda daha yaygın olarak bulunan serotip 1'e karşı antikorların aniden plasenta veya anne sütü ile geçip bebekteki aşı cevabını inhibe etmesine bağlı olma olasılığı yüksektir. Daha sonra Peru'da yapılan bir çalışmada da her iki reassortant aşının da rotavirus gastroenteritini önlemede etkili olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmalar homotipik cevap ile heterotipik cevaptan hangisinin korunmada daha önemli olduğu sorusunu gündeme getirmiştir. Aşıların etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen, yine de homotipik cevabın daha önemli olduğu konusunda yaygın bir düşünce mevcuttur.

Tetravalan aşılar

Monotipik aşılarla yeterli homotipik antikor cevabının elde edilememesi üzerine; serotip 1, serotip 2 ve serotip 4 reassortant insan rotavirus suşları ve tip 3 RRV kombine edilmiş ve elde edilen tetravalan aşı klinik çalışmalarda denenmiştir^(10,11). A.B.D.'nde 23 eyalette yapılan geniş bir çalışmada 4 serotipe karşı da % 70 civarında serokonversiyon elde edilmiştir^(1,10). Peru'da yapılan çalışmada ise, tek dozla % 59 olan serokonversiyonun 2, 3 ve 4. aylarda uygulanan 3 dozla % 75'e yükseldiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Ancak serotip 4'e karşı immünolojik cevap A.B.D. araştırmasına göre düşük bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde elde edilen bu sonuçlardan sonra tetravalan aşı geliştirmekte olan ülkelere de denenmiş, ancak Myanmar ve Bangui araştırmalarında monotipik aşılarda olduğu gibi, beklenildiği kadar etkili bulunmamıştır⁽¹⁰⁾. Bizim yaptığımız bir çalışmada ise, gelişmiş ülkelere benzer

şekilde, % 66 oranında immünolojik cevap elde edilmiştir⁽¹⁾. Ancak immünolojik sonuçların her zaman klinik korumayı yansıtmaması nedeniyle, elde edilen sonuçların ne oranda kliniğe yansıtılabileceği tartışmalıdır. Caracas'da yapılan bir çalışmada, yüksek doz (10^5 cfu) virus verilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmesi üzerine, yüksek doz aşı A.B.D.'nde hazırlanıp, FDA onayına sunulmuş ve sonuçta ruhsat alarak, bu ülkede rutin uygulamaya girmiştir⁽¹⁰⁾. Ancak rutin aşı uygulamasının henüz bir yılı dolmadan, aşılu çocuklarda invazyon olgularının arttığının gözlenmesi sonucu aşının uygulanması bütün dünyada durdurulmuştur^(11,12).

Yeni aşı yaklaşımları

Vp.7 spesifik serotiplerle yapılan araştırmaların yanında, A.B.D.'nde bir grup vp. 4 spesifik serotiplerin etkinliği üzerinde çalışmaktadır. Bu amaçla rotavirüslerin sınıflandırılmasında da değişiklikler yapılmaktadır. Diğer bir yeni yaklaşım da, subunit aşılardır; ancak maliyetin yüksekliği bu aşılarda uygulamaya girmesini engelleyen en önemli faktördür. Bu arada yeni virus suşları ile hazırlanan iki yeni aşı (biri monovalan G1 aşısı, diğeri 4 valanlı aşı) dan tekli olanı Avrupa Birliği otoritesinden (EMEA), çoklu olanı ise FDA'den onay almıştır^(6,10). Her iki aşının ruhsat aldığı ülke sayısı 30'u geçmiştir, ülkemizde de ruhsat aşamasındadır.

KAYNAKLAR

1. Barnes GL, Bishop RF: Rotavirus infection and prevention, Curr Opin Pediatr 1997;9(1):19-23.
2. Bernstein DI, Smith VE, Sander DS, Pax KA, Schiff GM, Ward RL: Evaluation of WC3 rotavirus vaccine and correlates of protection in healthy infants, J Infect Dis 1990;162(5):1055-62.
3. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T: Rotaviruses in infants with diarrhoea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey, Turk J Pediatr 1987;29(3):145-9.
4. Ceyhan M, Kanra G, Seçmeer G et al: Take of rhesus - human reassortant tetravalent rotavirus vaccine in breast-fed infants, Acta Paediatr 1993; 82(3):223-7.
5. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS: Global seasonality of rotavirus infections, Bull World Health Organ 1990;68(2):171-7.
6. Glass RI, Parashar UD: The promise of new rotavirus vaccines, N Engl J Med 2006;354(1):75-7.
7. Hanlon P, Hanlon L, Marsh V et al: Trial of an attenuated bovine rotavirus vaccine (RIT 4237) in Gambian infants, Lancet 1987;1(8546):1342-5.
8. Ho MS, Glass RI, Pinsky PF, Anderson LJ: Rotavirus as a cause of diarrheal morbidity and mortality in the United States, J Infect Dis 1988;158(5): 1112-6.
9. 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(5):565-72.

10. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez PR et al: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis, *N Engl J Med* 2006;354(1):11-22.
11. Saez-Llorens X, Guevara JN: Intussusception and rotavirus vaccines: what is the background risk? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(4):363-5.
12. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ: More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination, *J Infect Dis* 2005;192(Suppl 1):S36-43.