

ROTAVİRUS İNFEKSİYONLARI VE AŞILARI*

Zafer KURUGÖL*, Nuran SALMAN**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

**İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Rotavirüsler, tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin, özellikle ağır gastroenteritin en önde gelen etkenidir. Rotavirüsler, her yıl 2 milyondan fazla hastane yatışına ve yaklaşık 600 bin ölüme sebep olmaktadır. Morbidite ve mortaliteye yol açmasının yanında, önemli bir ekonomik yüke de neden olmaktadır. Rotavirüs ishallerinin önlenmesinde tek yöntem rotavirüs aşılmasıdır. İlk reassortant rotavirüs aşısı, tetravalan maymun-insan reassortant rotavirüs aşısı (RRTV, RotaShield) ABD'de 1998'de ruhsat almıştır. Ancak, aşı ile invajinasyon arasında ilişki olduğu gerekçesiyle kısa bir süre içinde kullanımdan kaldırılmıştır. Sonraki yıllarda, iki yeni rotavirüs aşısının [monovalan human rotavirüs aşısı (HRV, Rotarix) ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirüs aşısı (PRV, RotaTeq)] etkinliği ve güvenilirliği yaklaşık 130,000 bebekte yapılan geniş çalışmalarla değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, her iki yeni rotavirüs aşısının, ishale, özellikle ciddi ishale karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını göstermiştir. Rotavirüs aşılarının, rotavirüs olgularını (% 74), ağır olguları (% 98) ve hastane yatışlarını (% 96) azaltması beklenmektedir. Rotavirüs aşılı ile invajinasyon riskinin artmadığı, gerek ruhsat öncesi çalışmalar, gerekse ruhsat aldıktan sonra yapılan surveyans çalışmaları ile gösterilmiştir. Günümüzde, bu iki yeni rotavirüs aşısı ülkemizin de dahil olduğu 90'dan fazla ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir. ABD yanında Venezuela, Brezilya, Panama, Meksika ve Avusturya gibi ülkelerde rutin aşı takvimine dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, rotavirüs aşısının yapıldığı ülkelerde etkin ve güvenilir olduğunu rapor etmektedir. Aşı oral yolla 2 ve 4. ayda olmak üzere 2 dozda (HRV için) veya 2, 4 ve 6. ayda olmak üzere 3 dozda (PRV için) uygulanır. İlk doz bebek 6-12 haftalık iken uygulanmalı ve aşılamaya 12-14 haftadan sonra başlanılmamalıdır ve aşılama 24. haftadan (HRV için) veya 32. haftadan önce (HRV için) tamamlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: çocuk, reassortant virus, rotavirüs, rotavirüs aşılı

SUMMARY

Rotavirus Infections and Vaccines

Rotavirus is a major cause of severe gastroenteritis in 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. A tetravalent, rhesus-human reassortant rotavirus vaccine (Rotashield) was licensed in 1998 for routine immunization of infants in the United States. However, the vaccine was subsequently withdrawn because of a likely association with intestinal intussusception. Recently, the efficacy and safety of two new rotavirus vaccines, the monovalent human rotavirus vaccine (HRV, Rotarix) and the pentavalent human-bovine reassortant vaccine (PRV, RotaTeq), were evaluated in large scale trials of more than 130,000 infants. The two new rotavirus vaccines have shown good clinical efficacy in preventing rotavirus gastroenteritis, especially severe disease. These vaccines prevent about 74 percent of all rotavirus cases and about 98 percent of the most severe cases, including 96 percent of rotavirus cases requiring hospitalization. There was no association between the new rotavirus vaccines and an increased risk of intussusception. Today, these two new rotavirus vaccines have been licensed in more than 90 countries and are used routinely in several countries such as USA, Mexico, Brazil, Venezuela and Panama. World Health Organization declared that rotavirus vaccines are safe and effective. Vaccine doses should be administered at 2 and 4 months of age (2 doses for HRV) or at 2, 4, and 6 months (3 doses for PRV). The first dose should be administered between 6 and 12 weeks of age; immunization should not be initiated for infants older than 12 weeks of age (for PRV) or 14 weeks of age (for HRV). All doses of vaccine should be administered by 24 weeks of age (for HRV) or 32 weeks of age (for PRV).

Keywords: children, reassortant virus, rotavirus, rotavirus vaccines

Yazışma adresi: Nuran Salman. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Tel.: (0212) 414 20 00/31238 GSM: (0532) 283 03 86

e-posta: nsalman@istanbul.edu.tr

Alındığı tarih: 05.07.2008, revizyon kabulü: 12.07.2008

* 23. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde Kahvaltılı İnteraktif Oturum-6 sunumu (28 Mayıs-01 Haziran 2008, Çeşme-İzmir)

Rotaviruslar, bebek ve 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin, özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritin en önde gelen nedenidir⁽²⁹⁾. Rotavirus (RV) ishali nedeniyle dünya genelinde her yıl yaklaşık 25 milyon poliklinik başvurusu olmaktadır ve 2 milyon çocuk hastaneye yatırılmaktadır. Son tahminlere göre, büyük çoğunluğu (% 85) gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere her yıl 611,000 çocuk RV ishali nedeniyle kaybedilmektedir⁽²⁸⁾. Bir başka deyişle, RV gastroenteriti nedeniyle dünya genelinde her gün 1600 çocuk, her dakika 1 çocuk kaybedilmektedir. Rotaviruslar, 5 yaş altı çocuklarda aşı ile korunabilir hastalık ölümleri arasında, pnömokoklardan sonra ikinci sırayı almaktadır.

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde sanitasyon, güvenilir su kaynakları ve oral rehidratasyon tedavisi ile ishallerin hastalıklarının morbidite ve mortalitesinde önemli azalma sağlanmasına rağmen RV hastalığına bağlı morbidite ve mortalitede azalma olmamıştır. Bakteriyel gastroenteritlerden korunmada önemli olan temiz içme suyu ve iyi hijyen koşullarının sağlanması RV gastroenteritlerinin önlenmesinde etkili değildir. Demokratik virus olarak da tanımlanan rotavirusların neden olduğu gastroenteritler, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür⁽²⁵⁾. Rotavirus mevcut antiviral ilaçlarla inhibe edilememektedir. Tüm bu nedenlerle, RV ishaliyle ilgili morbidite ve mortalitenin azaltılması ve önlenmesi için etkin ve güvenilir aşılar gereksinim vardır^(3,15).

Epidemiyoloji

Rotavirus ishalleri, tüm dünyanın, gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerin sorunudur. Epidemiyolojisi bazı farklılıklar göstermesine rağmen, RV ishalleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Gelişmekte olan ülkelerde mortaliteye neden olurken, gelişmiş ülkelerde morbiditeye, hastane yatışlarına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Avrupa Birliği ülkelerinde her yıl 5 yaşından küçük 23.6 milyon çocukta 3.6 milyon RV ishali atağı olduğu tahmin edilmektedir⁽³⁴⁾. Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatışla-

rının % 39'undan (% 25-58'inden) RV enfeksiyonunu sorumludur. Rotavirus hastalığının sadece ABD'ne getirdiği ekonomik yükün yılda 1 milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir⁽¹⁸⁾. Dehidratasyon tedavisi ve tıbbi bakıma ulaşmakta zorluk çeken gelişmekte olan ülkelerde RV gastroenteriti günümüzde bile önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde RV gastroenteriti ile malnütrisyon arasında bir kısır döngü vardır. Malnütrisyon RV gastroenteritinin morbiditesini artırırken, RV gastroenteriti de malnütrisyon ile sonuçlanmaktadır.

Rotavirus neredeyse tüm çocukları 2-3 yaşına kadar enfekte eder. Ne kadar erken yaşta enfeksiyon geçirilirse, klinik o kadar ağır seyreder. Semptomatik olguların çoğu 3-24 aylık (7-15'inci aylarda pik yapmak üzere) çocuklardır. İlk RV enfeksiyonu yaşı gelişmekte olan ülkelerde (6-8 ay) gelişmiş ülkelere (14-18 ay) göre daha düşüktür. Sonuç olarak gelişmekte olan ülkelerde, şiddetli RV enfeksiyonu daha erken dönemde, bebeklikte görülürken, gelişmiş ülkelerde çoğunlukla hayatın ilk yılından sonra görülür.

Türkiye'de, ishalleri hastalıklarla mücadele programı ve ağızdan sıvı tedavisinin yaygınlaşması ile son yıllarda ishal ölümleri önemli derecede azalmıştır. Ancak, günümüzde bile hâlâ ishalden veya ishal sonucu oluşan komplikasyonlardan bebek ölümleri olabilmektedir. 2003 ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışması sonuçlarına göre, ülkemizde 0-14 yaş grubu çocuk ölümlerinin % 8.4'ünden ishal sorumludur⁽²⁷⁾. İshalle seyreden hastalık ölümleri ölüm nedenleri arasında perinatal nedenler, alt solunum yolu enfeksiyonları ve konjenital anomalilerden sonra dördüncü sırayı almaktadır. Yine, RV ölümlerinin gösterildiği harita incelendiğinde, ülkemizde yılda yaklaşık 3000 RV ölümü olduğu görülmektedir⁽²⁸⁾.

Türkiye'de RV gastroenteriti epidemiyolojisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır^(1,5,8,12,13,22,24). Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde, ülkemizde 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin % 30-50'sinden rotavirusların sorumlu olduğu görülür. Hastaneye yatan olgularda RV ishal sıklığı daha yüksektir⁽²⁴⁾. Dört büyük ilde (İstanbul, Ankara, İzmir ve Adana)

2005-2006 yıllarında yapılan çok merkezli bir çalışmada, ishal nedeniyle hastaneye yatırılan 5 yaş altı çocukların yarısından fazlasında (% 57) RV saptanmıştır (henüz yayınlanmamış çalışma). Bu konuda, uygun tanı yönteminin kullanıldığı, tüm ülkeyi temsil edecek şekilde yeterli sayıda hasta ile en az bir yıl sürede yapılacak çok merkezli seroepidemiolojik çalışmalara gereksinim olduğu bir gerçektir. Ancak, ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak, RV ishalinin dünyanın hemen her ülkesinde olduğu gibi ülkemiz için de sık rastlanan, hastane yatışlarına ve morbiditeye neden olan önemli bir sağlık sorunu olduğunu söyleyebiliriz^(1,5,8,12,13,22,24). Türkiye’de rotaviruslar 5 yaş altı çocuklarda görülen ishalin (% 29.1-39.8), özellikle de hastane yatışlarına sebep olan ağır ishalin en önde gelen (% 53-57) nedenidir. Ülkemizde RV gastroenteritleri, ılıman iklim kuşağındaki diğer ülkelerde olduğu gibi kış aylarında pik yapmaktadır. Olguların önemli bir kısmı 2 yaş altındaki çocuklardır. Ülkemizde çocukların hemen tümü 3 yaşına kadar RV ile infekte olmaktadır. Rotavirus ishalleri, rotavirus dışı ishaller göre daha ağır seyrederek, daha çok hastane yatışına neden olur^(5,24). Uzamış ishale neden olarak malnütrisyonu yol açabilir.

İnsanlarda en sık görülen rotavirus VP7 serotipleri G1-4 ile G9 ve VP4 P serotipleri P1A[8], P2A[6] ve P1B[4]’tür. Dört rotavirus serotipi (G1, G3, G4’ün P1A[8] ile kombinasyonu ve G2’nin P1B[4] ile kombinasyonu) dünya genelinde tüm infeksiyonların % 96’sından sorumlu tutulmaktadır. Ancak, RV serotiplerinin dağılımı farklı coğrafi bölgelerde ve zaman içinde değişiklik gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelerde nadir görülen serotiplerle infeksiyon sık olarak görülür ve çocukların % 30’u birden fazla serotiple infekte olmaktadır. G1P1A[8] küresel olarak en sık rastlanan tiptir ve Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya’da infeksiyonların % 70’inden, oysa Güney Amerika ve Asya’da % 30’undan, Afrika’da % 23’ünden sorumludur. 1990’lı yılların sonundan itibaren G9 serotipinde artış başlamış ve günümüze gelindiğinde G9 Afrika ve Asya’nın bazı bölgelerinde en sık görülen suş olmuştur. G8 serotipi Afrika’da daha sıktır. G5 serotipi, Güney Ame-

rika’da ishalleri çocuklarda görülmüştür. P1A[8] dünyanın birçok bölgesinde en sık görülen RV tipi olmasına rağmen, P2A[6] Afrika’da dolaşan tiplerin % 50’sinden fazlasını oluşturmaktadır. Rotavirus aşısı ülkelerin aşı takvimine implante edilirken RV serotiplerinin coğrafi farklılıkları göz önüne alınmalıdır.

Ülkemizde RV serotipleri, az sayıda da olsa yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Kurugöl ve ark.⁽²⁴⁾’nın İzmir’de yaptığı bir çalışmada, ishal nedeniyle hastaneye başvuran 920 çocukta izole edilen suşların % 91’inin serotip G1-4 olduğu ve en sık G1 serotipinin (% 75.1) görüldüğü saptanmıştır. Gaziantep’te, Çataloluk ve ark.⁽¹²⁾’nin yaptıkları çalışmada ise en sık G4P[8] (% 42.2) serotipi saptanmış ve serotip G1P[8], G2P[4], G3P[8] ve G4P[8] serotiplerinin rotavirus ishallerinin % 73.4’ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bozdayı ve ark.⁽⁵⁾’nin Ankara’da yaptıkları çalışmada da, gelişmiş ülkelere benzer şekilde ülkemizde miks infeksiyonların düşük oranda olduğunu ve G1P[8]’in en sık rastlanan serotip olduğu (% 59.4) gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmada farklı olarak G9P[8] serotipinin ikinci sıklıkta (% 17.2) görüldüğü bildirilmiştir. Tropikal ülkelerde sık görülen G9 suşlarının ülkemiz gibi ılıman ülkelerde de görülebileceğine dikkat çekilmiştir.

Rotavirus aşuları

Rotavirus infeksiyonları asemptomatik infeksiyondan ağır dehidrasyonla seyreden fatal gastroenterite kadar geniş bir klinik spektrum oluşturur. İlk doğal rotavirus infeksiyonu, genellikle 4-36 aylık bebeklerde görülür ve ishal, kusma ve dehidratasyon ile ağır bir seyir gösterir. İnfantlar, genelde 1-3 rotavirus infeksiyonundan sonra immün olur. Önceden geçirilmiş iki rotavirus infeksiyonu, orta ve ciddi ishale karşı hemen hemen % 100 korunma sağlar. Dolayısıyla, ilk doğal rotavirus infeksiyonu, sonraki infeksiyonların sıklığını ve şiddetini anlamlı olarak azaltır. Rotavirus aşısından beklenen de, doğal rotavirus infeksiyonuna benzer immünite oluşturarak, orta/ciddi infeksiyona karşı koruması, hastane yatışlarını ve ölümleri önlemesi, morbidite ve ekonomik kayıpları azaltmasıdır⁽¹⁴⁾. Rotavirus aşularından, hafif rota isheline

ve re-enfeksiyona karşı korunmak gibi bir beklentimiz yoktur⁽⁴²⁾.

Rotavirusun insanlarda patojen olduğu ilk kez 1973 yılında Avustralya'lı bir mikrobiyolog olan Ruth Bishop tarafından gastroenteritli bir çocuğun duodenal aspiratında elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir. Bishop'un rotavirusu tanımlamasından 5 yıl sonra ilk aşı çalışmaları başlamıştır. İnsan rotaviruslarını hücre kültüründe üretmenin zor olması nedeniyle, ilk RV aşı çalışmaları hücre kültüründe daha kolay üreyen hayvan rotavirusları attenüe edilerek başlatılmıştır. İnsanlarda denenilen ilk RV aşısı sığır türü RIT4237'dir. 1983 yılında geliştirilen bu canlı RV aşısının şiddetli RV ishaline karşı etkili olabildiği, şiddetli ishallerde hafif ishallerden fazla etkin olduğu, hayvan RV türlerinin insan türlerine karşı koruyucu olabileceği ve antikorların iyi bir koruma göstergesi olmadığı görülmüştür. Finlandiya'da etkinlik çalışmasında % 50-58 koruyucu olduğu, Gambia, Rwanda ve Güneybatı Amerika'da ise çok az ya da hiç koruyucu olmadığı görülmüştür. Gelişmekte olan ülkelerde yeterli etkinlik göstermemesi nedeni ile RIT4237 aşı çalışmaları sonlandırılmıştır⁽³⁵⁾. Diğer hayvan kökenli RV aşısı, sığır türü WC3 (P[5]G6) içermektedir. Bu RV aşısının bebeklerde % 60-100 virüs nötralizan antikor ürettiği gösterilmiştir. Ancak, hastalıktan korumada değişken kapasitede olduğunun görülmesi ve beklendiği kadar etkili olmaması nedeniyle üretimden kaldırılmıştır⁽⁴⁾.

Hayvan orjinli aşılarla bu başarısız deneyimlere rağmen, çalışmalar sürdürülmüş ve rotavirusların reassortman (melezleme, iki virüsün bir hücreyi aynı anda enfekte etmesi sırasında bir gen segmentinin diğerine geçmesi) özelliği sayesinde reassortant aşılar geliştirilmiştir. İlk aşidan yaklaşık 15 yıl sonra bu yöntemle, serotip 3 RRV (maymun rotavirus) ile serotip 1 insan rotavirusu çaprazlanarak, yeni bir reassortant virus elde edilmiştir. Bu reassortant virus, hem serotip 1 insan rotavirusunun antijenik özelliklerini taşımakta, hem de RRV'nin hücre kültüründe kolay üreyebilme yeteneğine sahiptir. İlk reassortant rotavirus aşısı olan tetravalan maymun-insan reassortant rotavirus aşısı (RRV-TV, Rotashield, Wyeth-Lederle), ABD'de Ağus-

tos 1998'de ruhsat almış ve 1999 yılı rutin aşı şemasına dahil edilmiştir. Aşı, ağır RV hastalığını önlemede oldukça etkili olmuştur. Ancak, 1 milyon doz aşı uygulaması ile 15 invajinasyon olgusu bildirilmesi üzerine, Ekim 1999'da kullanımdan kaldırılmıştır. RRV-TV için invajinasyon riski 1/10,000 olarak tahmin edilmektedir. Geriye yönelik incelemeler, invajinasyon riskinin yaşa bağımlı olduğunu göstermiştir. İnvajinasyon olgularının çoğu, aşının ilk dozu yapıldığında 90 gün ve üzerinde olan çocuklardır⁽⁴¹⁾. RRV-TV aşısının ilk dozu 90 günden önce yapıldığında invajinasyon riskinin düşük olduğu görülmektedir. Üretimi durdurulmuş olmasına rağmen, RRV-TV aşısının (Rotashield) halen FDA onayı bulunmaktadır.

Yeni rotavirus aşıları

Bu umut kırıcı deneyime rağmen rotavirus aşı çalışmaları sürdürülmüştür. İki yeni rotavirus aşısı [monovalan human rotavirus aşısı (Rotarix, GlaxoSmithKline) ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı (RotaTeq, Merck)] ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmış ve 2006 yılından itibaren bu iki aşı 100'den fazla ülkede ruhsat alarak kullanıma girmiştir⁽²⁵⁾.

İki yeni RV aşısının özellikleri tabloda özetlenmiştir.

Monovalan human rotavirus aşısı (HRV, Rotarix)

G1P1A[8] suşunu içeren, canlı, attenüe, insan rotavirus aşısıdır. Rotarix'in orijinal suşu Cincinnati'de rotavirusla enfekte bir bebekten alınan 89-12 suşudur. Bu vahşi suş 12 defa pasajla attenüe edilmiştir.

Human rotavirus aşısı (HRV), korunmada homotipik antikor yanıtı kadar heterotipik antikor yanıtının da önemli olduğu savına dayanır. HRV, tekrarlanan doğal enfeksiyonlar ardından çapraz korunma gelişmesi gözlemini ve sığır ve maymun RV kökenli insan reassortant aşılar arasında çapraz korunma olduğunu gösteren bulguları temel almaktadır⁽³⁷⁾. Gerçekten, HRV ile sadece homolog G1 enfeksiyonuna karşı değil, aynı zamanda gelişmekte olan ülkelerde sık görülen G9 serotipi de dahil olmak üzere tüm RV serotiplerine karşı korunma sağlandığı gösteril-

Tablo: İki yeni rotavirus aşısının özellikleri.

	HRV (Rotarix)	PRV (RotaTeq)
Orijin, içeriği	Monovalan insan attenüe aşı (RIX 4414)	Pentavalan sığır-insan reassortant aşı (WC-3 bovine/insan G1-G4 tip ve WC-3/insan P tip reassortantı)
Düzyey	105.8 pfu	6.7-12.4 x 10 ⁷ pfu
Attenüasyon metodu	43 defa pasajlanma	Hayvan suşu doğal olarak attenüe; reassortant 7-69 kez pasajlanıyor.
Hücre	Vero hücresi	Vero hücresi
Ambalajlama	Liyofilize virus ile tampon ayrı olarak çift bölmeli enjektörde	Tampon ile karışmış sıvı halde virus
Tampon	Kalsiyum karbonat (1 ml)	Sitrat fosfat sukroz (2 ml)
Doz sayısı	2 oral doz	3 oral doz
Raf ömrü	36 ay	24 ay
Etkinlik (ağır rotavirus ishaline karşı)	% 85*	% 98*
İnvajinasyon	63,325 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı**	70,301 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı**
Aşı etlileşimi (DBT, IPV, OPV, Hib, HBV, PCV7)	Yok	Yok
Avantajları	Güvenilir, tek virus suşu olması, 2 doz uygulanması	Güvenilir, immunojenitesi geniş, barsakta replikasyonu sınırlı

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

**Market sonrası surveyans bu bulguyu desteklemektedir(38).

miştir(38,44).

Human rotavirus aşısının 6 haftalıktan itibaren oral yolla 2 doz (minimum 4 hafta aryla) uygulanması önerilir. HRV, 2-8°C'de depolanmalı ve saklanmalıdır. Raf ömrü 36 aydır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra hemen kullanılması önerilir.

Pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı (PRV, RotaTeq)

WC-3 bovine rotavirus G6 P5 [7] ile insan VP7 G1-G4 ve VP4 P1A[8] reassortantı beş bileşenli aşıdır. Aşının içerdiği 5 reassortant rotavirus, son 20 yılda gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde izole edilen suşların % 85'inden fazlasını kapsar(9).

Koruyuculukta, serotip-spesifik nötralizan antikorların (homotipik immünite) önemli olduğu savına dayanır. Dolayısıyla, PRV'de ılıman iklimlerde izole edilen RV suşlarının % 85'inden

fazlasında bulunan G1-4 ve P1A[8] antijenlerine yanıt tasarlanmıştır. Bu nedenle, tıpkı influenza virus aşılarında olduğu gibi beş bileşenli aşıda da, hızla değişen epidemiyolojik koşullarda değişiklik yapılması gerekebilir(23). Yine G9 tipinin yaygın olduğu ve G5, G6, G8 ve G10 suşlarının insidansının yüksek olduğu tropikal bölgelerde aşının koşullara uyumlu hale getirilmesi gereklidir(3).

Aşı oral yolla 3 doz uygulanır. İki doz arasında en az 4 hafta olması önerilir. PRV için önerilen aşı şeması 2, 4 ve 6. aylarda 3 doz şeklindedir(2). Likit formdadır. PRV aşısının da 2-8°C'de depolanması ve saklanması önerilir. Raf ömrü 24 aydır.

Etkinlik ve güvenilirlik

Ruhsat öncesi çalışmalar: İki yeni RV aşısının (HRV ve PRV) etkinlik ve güvenilirliği geniş saha çalışmaları ile değerlendirilmiştir(32,43).

Yeni RV aşılarının etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren bu iki ayrı çalışma, Lancet dergisi tarafından verilen, yılın en değerli makalesi ödülünü birlikte paylaşmışlardır.

Human rotavirus aşısının etkinliği ve güvenilirliği, 11 Güney Amerika ülkesinde yapılan çift kör, plasebo-kontrollü geniş bir çalışmada değerlendirilmiştir⁽³²⁾. 63,225 bebeğin (31,673 bebek aşı, 31,552 bebek plasebo grubu) katıldığı çalışmada, aşı grubundaki bebeklere 2 ve 4. ayda 2 doz HRV uygulanmıştır. Her hangi bir aşı dozundan sonraki 31 gün içinde plasebo grubunda 9, aşı grubunda 3 invajinasyon olgusu saptanmıştır. HRV'nin ilk dozundan sonra 100 günlük izlem periyodunda (bebekler 6 aylık olduğunda) aşı grubunda 9, plasebo grubunda ise 16 invajinasyon olgusu görülmüştür (relatif risk=0.56). Bu sonuç, aşının invajinasyona yol açmadığı gibi invajinasyondan koruduğunu göstermiştir.

Human rotavirus aşısı, özellikle ağır RV gastroenteritine karşı yüksek korunma sağlamıştır. Çalışma grubundaki 20,000 infantın izleminde, ilk salgın mevsiminde aşının herhangi bir RV gastroenteritine karşı etkinliği % 73 (Vesikari ölçeğine göre), hastane yatışı gerektiren şiddetli RV gastroenteritine karşı etkinliği % 85, ağır dehidratasyonla seyreden RV gastroenteritine karşı etkinliği ise % 100 olarak saptanmıştır⁽³²⁾. İkinci yılda ise, HRV'nin koruyuculuğunun RV gastroenteritine karşı % 72, ağır RV gastroenteritine karşı % 87 gibi yüksek oranda sürdüğü gösterilmiştir. Monovalan HRV aşısı, sadece G1'in neden olduğu ağır RV gastroenteritine karşı değil (% 96), diğer serotiplere, G3'e (% 94), G4'e (% 95), G9'a (% 95) ve G2'ye karşı da (% 86) koruma sağlamıştır⁽³²⁾.

Pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısının etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla da, çok merkezli (Finlandiya, ABD, Orta Amerika ülkeleri, İsveç, Almanya, Belçika, İtalya ve Tayvan) plasebo-kontrollü geniş bir çalışma yapılmıştır⁽⁴³⁾. Çalışmaya 6-12 haftalık 71,725 bebek alınmış, bebeklere 4-10 hafta arayla 3 doz (en son aşı dozu 32 haftayı geçmeyecek şekilde) PRV veya plasebo uygulanmıştır. Her hangi bir aşı dozundan sonraki 42 gün içinde plasebo grubunda 5, aşı grubunda

6 invajinasyon olgusu saptanmıştır. PRV'nin ilk dozundan sonra 1 yıllık izlem periyodunda aşı grubunda 12, plasebo grubunda ise 15 invajinasyon olgusu bildirilmiştir. İnvajinasyon için relatif risk 42 gün içinde 1.6 (95 % CI, 0.4-6.4) ve 1 yılda 0.9 (95 % CI, 0.4-1.9) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, PRV aşısının etkinliği de değerlendirilmiştir. Aşılama sonrası ilk RV mevsimi boyunca herhangi bir RV gastroenteritine karşı etkinliğinin % 74 (Clarck ölçeği ile), şiddetli RV gastroenteritine karşı etkinliğinin ise % 98 olduğu gösterilmiştir.

Pentavalan rotavirus aşısının invajinasyon dışında görülebilecek olası yan etkilerinin değerlendirildiği, 11722 çocukta yapılan REST çalışmasında, 42 günlük izlem içerisinde, ishal, kusma, ateş, irritabilite ve hemotochezia gibi olası yan etkilerin plasebodan fazla olmadığı saptanmıştır⁽⁴¹⁾. Böylece aşının sadece invajinasyon için değil diğer olası yan etkiler açısından da güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Özetle, yaklaşık 130,000 bebekte yapılan ruhsat öncesi çalışmaların sonuçları, her iki yeni RV aşısının (HRV ve PRV), ishale, özellikle ciddi ishale karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını göstermiştir. İlk doz bebek 6-12 haftalık iken uygulandığında ve aşılama 8. aydan önce tamamlandığında invajinasyon riskinin artmadığı bildirilmiştir. Ancak, bütün yeni aşılar da olduğu gibi, aşı ruhsat aldıktan sonra, aşı uygulamalarını güvenlik açısından izlemek RV aşıları için de çok gerekli ve vazgeçilmez önem taşımaktadır. Bu nedenle, market sonrası sürveys çok önemlidir.

Market sonrası sürveys: Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsat aldıktan sonra, 1 Şubat 2006-15 Şubat 2007 arasında, PRV (RotaTaq) yaklaşık 6 milyon doz uygulanmıştır. Bu dönemde aşı yan etkileri, VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System, Aşı Yan Etki İzlem Sistemi) tarafından sıkı bir şekilde izlenmiştir. Market sonrası sürveys, PRV ile invajinasyon arasında ilişki olmadığını göstermiştir ve CDC rutin RV aşılmasının aynı şemayla devam edilmesini tekrar önermiştir⁽⁶⁾.

Güney ve Orta Amerika ülkeleri, ABD ve Avrupa'da HRV (Rotarix) yan etki izlemi yapılmaktadır⁽¹⁶⁾. Meksika'da "Instituto Mexicano

de la Seguridad Social" tarafından bir milyondan fazla çocukta aşılama öncesi ve sonrası invajinasyon riski izlenmektedir. Yaklaşık 40 milyon kişiyi kapsayan bu sistemde 575,000 doğum kohortunda sadece invajinasyon değil alt solunum yolu infeksiyonları (ASYİ) gibi ilave durumların da izlemi yapılmaktadır. Ayrıca, üretici firma Almanya ve İngiltere'de invajinasyon sürveyansı yapmaktadır⁽¹⁶⁾. Yine ABD'de HRV ile invajinasyon, Kawasaki hastalığı, ASYİ ve konvülsiyon ilişkisini değerlendiren bir çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmaların bildirilen sonuçları, HRV'nin invajinasyon ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Avrupa'da yapılan izlem (European RV Surveillance Network), HRV ile invajinasyon sıklığının artmadığını, tam tersine aşılananlarda invajinasyonun beklenenden daha az görüldüğünü göstermiştir. Yan etki insidansı 6.5/100,000 olarak verilmektedir⁽³⁹⁾.

Rutin RV aşılama programı uygulanan ülkelerde RV hastalık yükünün azaldığı gösterilmiştir. Örneğin, ABD'de rutin RV aşılması, 5 yaş altı çocuklarda bir yılda 255,000 hekim başvurusunu, 137,000 acil servis başvurusunu, 44,000 hastane yatışını ve 113 ölümü önlenmiştir. Böylece, aşılanmanın çocuk başına 66 USD, aşı dozu başına 22 USD kazanç sağlayacağı tahmin edilmektedir⁽⁴⁰⁾. Avrupa'da yapılan çalışmalarda da, RV aşılmasının maliyet etkin bir uygulama olduğu ve RV gastroenteritinin medikal ve finansal yükünü azaltacağı bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Aşılama ile RV'e bağlı hastane yatışları % 96, acil servis başvuruları % 94 ve hekim başvuruları % 87 azalmıştır.

Kontrendikasyon ve önlemler

Aşı ile ilgili tek kontrendikasyon, aşı veya aşı komponentlerine karşı ciddi allerjik reaksiyon olarak bildirilmektedir⁽²⁾. Aşı veya aşı komponentlerine aşırı duyarlı olan veya önceki dozlarda bu tip reaksiyon geçiren bebeklere aşı uygulanamaz.

Diğer aşılar için olduğu gibi, ateşli veya ateşsiz hafif hastalık RV aşısı için de engel değildir. Orta ve şiddetli hastalığı olan bebekler, hastalığın akut fazı iyileşir iyileşmez aşılanabilir.

Hafif ishal aşı yapılması için engel oluşturmaz, orta ve şiddetli ishal olgularında aşılama-

nun ertelenmesi önerilir. Rotavirus aşısı şeması tamamlanmadan önce RV gastroenteriti geçiren bebeklere RV aşısı başlanmalı veya aşılama şeması tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk infeksiyon genellikle parsiyel immünite sağlar.

Rotavirus aşısı için öneriler

Rotavirus aşılarının ilk dozu 6-12 haftalık iken uygulanmalıdır. Sonraki dozlar 4-10 hafta ara ile verilerek, HRV için 2-4 ay şeması ile 2 doz, PRV için 2-4-6. ay şemasıyla 3 doz aşı uygulaması önerilir. Aşılama HRV için 24. haftaya, PRV için 32. haftaya kadar tamamlanmalıdır. Aşı, 32. haftadan sonra uygulanmamalıdır.

İlk aşı dozunun PRV için 12 haftadan, HRV için 14 haftadan önce yapılması önerilir⁽²⁾. Ancak herhangi bir nedenle, ilk PRV dozu 13. hafta veya sonrasında yapıldığında, aşılama şeması önerildiği şekilde tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk PRV aşı dozunun yapılma zamanı ikinci veya üçüncü dozun etkinliği ve güvenilirliğini etkilemez.

Rotavirus aşısı şeması tamamlanmadan önce RV gastroenteriti geçiren bebeklere de RV aşısı başlanmalı veya aşılama şeması tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk doğal infeksiyon genellikle parsiyel immünite sağlar.

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

Aşı yapıldıktan hemen sonra bebeğin kusması veya tükürmesi durumunda tekrar aşı uygulamasına gerek olmadığı bildirilmektedir⁽²⁾. Daha sonraki RV aşı dozlarının önerilen aralıklarla verilmesi önerilir. Bu öneri ilave dozların etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri olmaması nedeniyle yapılmıştır. Ancak, bu önerinin yeni bilgiler ışığında tekrar tartışılması gereklidir.

Hafif ishal aşı yapılması için engel oluşturmaz, özellikle bebek ilk aşı için 12 haftayı geçecekse aşı uygulanması önerilir. Orta ve şiddetli ishal olgularında aşılanmanın ertelenmesi önerilir, bu olgulara iyileşince aşı uygulanır.

Rotavirus aşıları, DBT, DTaB, Hib, IPV, hepatit B ve konjuge pnömokok aşıları ile birlikte uygulanabilir⁽³¹⁾. Bir çalışmada, rotavirus aşısı (HRV) OPV ile birlikte, en az 2 hafta önce veya

sonra uygulandığında etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Amerikan Pediatri Akademisi, oral polio aşısı ile birlikte uygulanması ile ilgili yeterli veri bulunmamasına rağmen, çalışmalar tamamlanuncaya kadar, birlikte uygulanmasında bir sakınca olmadığını bildirmektedir⁽²⁾. Güney Amerika'da yapılan bir çalışmada, HPV'nin OPV ile birlikte uygulandığında seropozitiflik ve korunma oranlarının değişmediği gösterilmiştir⁽³³⁾. HPV ile OPV birlikte uygulandığında seropozitiflik ve korunma oranlarının değişmediği gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), gelişmekte olan ülkelerde RV aşısının OPV ile birlikte uygulanmasını önermektedir⁽²¹⁾.

Hangi RV aşısı ile aşılama başlanırsa başlanırsa o aşı ile tamamlanmalıdır. Diğer RV aşısı ile şemanın tamamlanması önerilmez.

Özel durumlarda aşılama

Prematüre bebekler: Prematüre bebekler, tranplasental antikor geçişi olmadığı için, normal yenidoğanlara göre daha fazla RV enfeksiyon riski taşırlar. Yaşamın ilk yılında viral gastroenterit nedeni ile hastaneye yatışlarının, prematürelere göreceli olarak daha fazla olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Şimdiye dek az sayıda bebekte çalışma yapılmasına karşın, sonuçlar prematürelere aşıya yanıtının term bebeklerle aynı olduğunu göstermektedir. PRV ile 2070 prematüre bebekte (25-36 haftalık) yapılan bir çalışmada, prematürlerde PRV aşısının etkinliği ve güvenilirliğinin term bebeklerle aynı olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Bu seride hiçbir invajinasyon olgusuna rastlanmamıştır. Plaseboya göre yan etki insidansı benzer bulunmuştur. Çok düşük doğum tartılı bebekte maternal antikor konsantrasyonu düşük olacağından bu bebeklerde aşıya karşı reaksiyon beklenebilir. Özetle, aşılamanın yararı teorik risklerden fazla olduğu için, prematüre bebeklerin rotavirusa karşı aşılama önerilir⁽²⁾. Rotavirus aşısı yapılması için prematüre bebek, en az 6 haftalık olmalı, klinik olarak stabil olmalı ve ilk doz hastaneden çıkış anında veya çıkıştan sonra verilmelidir.

İmmün yetmezlik: İmmün yetmezlikli çocuğa uygulanmasına, RV aşılama ve aşıla-

manın risk ve yararı (teorik riski olabileceği) göz önüne alınarak karar verilmesi önerilir⁽²⁾. Konjenital immün yetmezlikli hastalara ve kemik iliği transplantasyonu veya solid organ transplantasyonu olanlara uygulandığında ciddi, uzamış, hatta fatal RV gastroenteriti görülebilir. Bu grup hastalarda etkinlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır. Bu nedenle, çalışmalar tamamlanana kadar immün yetmezlikli hastalara RV aşısı yapılmaması önerilir⁽²⁾. Aynı öneri immünsüpresif tedavi alanlar, lösemili, lenfomalı ve HIV pozitif olgular için de geçerlidir. İmmün yetmezliği veya şüphesi olan bireylerle yaşayan bebeklere RV aşısı yapılabilir. Virus bulaşını önlemek için ilk doz aşından bir hafta sonrasına kadar dikkatli el yıkamanın yararlı olabileceği bildirilmiştir⁽³³⁾.

Kronik gastrointestinal hastalık: Kronik gastrointestinal hastalığı (konjenital malabsorpsiyon sendromu, Hirschprung hastalığı, kısa barsak sendromu veya nedeni bilinmeyen kusma gibi durumlar) olan bebeklerde RV aşı uygulaması ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. Aşı kararı, olası risk ve yararlar göz önünde tutularak verilmelidir. Daha önceden var olan gastrointestinal hastalık için, immünsüpresif tedavi gören olgular dışında, bu çocukların aşıdan yarar görebileceği düşünülmektedir⁽²⁾.

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

Diğer bazı durumlar: Kan veya kan ürünleri transfüzyonu yapılan veya immünglobülin preparatı verilen bebeklere aşı 42 gün sonra yapılmalıdır. Çocuk aşı başlanıncaya kadar 13 haftalıktan büyük olursa bu süre kısa tutulabilir. Gebe bir kadınla aynı evde yaşayan bebek aşılanabilir. Doğurganlık yaşında olan kadınların çoğunda rotavirusa karşı oluşmuş immünite vardır. Olası temasta bu sebepten dolayı hastalık riski çok düşüktür.

Aşıdan sonra hastaneye yatış

Fekal yayılım faz III çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aşılama sonrası virus yayılımı, HRV için ilk dozdan sonra 7. günde % 35-44, ikinci dozdan sonra % 11-21 olarak gözlemlen-

miştir⁽³³⁾. İlk dozdan sonra 60. günde hiçbir çocukta virus atılımı olmamıştır. Aşılama sonrası virus yayılımı epidemiyolojik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Ancak, yakın zamanda aşılanmış bir bebek herhangi bir nedenle hastaneye yatırılırsa aşı virusunun yayılımını önlemek için standart önlemler dışında herhangi bir özel önlem alınması önerilmez.

Dünyada rotavirus aşısı uygulamaları

İki yeni rotavirus aşısından HRV (Rota-rix), ilk kez Temmuz 2004'de Meksika'da ruhsat alarak kullanıma girmiştir. PRV (RotaTeq) ise, Şubat 2006'da ABD'de ruhsat almış ve 2007 yılında rutin aşı şemasına eklenmiştir⁽⁷⁾. Yine 2006 içinde, Avrupa'da EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Tıbbi Ürünlerin Değerlendirilmesi için Avrupa Kurumu) tarafından HRV ve PRV'ye ruhsat verilmiştir. 2007 yılında, iki önemli kuruluş ESPID ve ESPGHAN Avrupa'da RV aşılmasının rutin olarak uygulanmasını önermiştir.

Günümüze geldiğinde, bu iki yeni RV aşısı ülkemizin de dahil olduğu 100'den fazla ülkede ruhsat alarak kullanıma girmiştir. Meksika, ABD'nin yanında Venezüella, Brezilya, Panama ve Avusturya gibi ülkelerde de rutin aşı takvimine dahil edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, immünizasyon programlarındaki RV aşılmasının etkin ve güvenilir olduğunu bildirmektedir⁽²¹⁾. Rotavirus ölümlerinin hemen tümü gelişmekte olan ülkelerde görüldüğü için, DSÖ rotavirus aşılmasının öncelikle dünyanın fakir ülkelerinde başlatılması gerektiği düşüncesindedir. Çocukluk çağı rutin aşı şemalarına RV aşısının eklenmesi ile gelişmekte olan ülkelerde mortalitenin azalacağı, gelişmiş ülkelerde ise rotavirüslerle ilgili hastane yatışları ve morbiditenin azalacağı umut edilmektedir⁽¹¹⁾. Ancak, rutin aşılamanın önünde maliyet, farklı serotip dağılımı ve buna bağlı aşı etkinliğinin değişebileceği gibi engeller vardır. Yapılan çalışmalarla sadece ABD gibi gelişmiş ülkelerde değil, rutin RV aşılması uygulayan gelişmekte olan Orta ve Güney Amerika ülkelerinde de rutin aşılamanın maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir^(10,30,45). Sadece ilaç, hastane ve doktor masrafları değil, anne ve babanın iş

gücü kaybı da göz önüne alınırsa, RV aşısının maliyet-etkin olacağı daha iyi anlaşılır.

İki yeni RV aşısının Afrika ve Asya'daki gelişmekte olan ülkelerde etkinliği ve güvenilirliği hakkında yeterli veri yoktur. Bu ülkelerde serotip dağılımının farklı olması, aşı etkinliğinin de farklı olacağı kaygısına neden olmaktadır. Bu nedenle, DSÖ bu bölgelerde yeni aşı çalışmalarını yapılmasını desteklemektedir.

Bu iki RV aşısı dışında, dünyanın birçok bölgesinde (Çin, Kore, Endonezya, Almanya ve Brezilya) RV aşısı geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir. Hindistan'da iki ve Avustralya'da bir aday neonatal RV aşısı [Monovalent, human neonatal strain-derived live-attenuated vaccine, G3P(6)] ile çalışmaların sonuçları umut vericidir^(36,46). Çin'de, kuzu kökenli, monovalan canlı-attenüe RV aşısı [Lanzhou lamb rotavirus (LLR) vaccine] 2000 yılından beri ruhsat almış ve kullanıma girmiştir⁽¹⁷⁾. Sadece Çin'de kullanılan LLR aşısı ile şimdiye kadar yaklaşık 5 milyon Çinli çocuk aşılanmıştır. Aşı, 2 ay-3 yaş arasında bir doz ve daha sonra 3-5 yaşta bir doz şeması ile uygulanmaktadır. Aşının etkin ve güvenilir olduğu (etkinliği % 73.3) bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. Kuzu kökenli Çin RV aşısı (LLR) 12-23 ayda uygulandığında 2-11 aya göre daha etkin bulunmuştur (etkinlik sırasıyla % 80.9 ve % 60). Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), 2015 yılına kadar dünyanın fakir ülkelerindeki tüm çocukları pnömokok hastalığı ve RV gastroenteritine karşı aşılama hedeflemektedir. Bu amaçla, önemli kaynak ayrılmış ve Asya ve Afrika ülkelerinde RV aşısı çalışmaları başlatılmıştır. Yakın bir gelecekte tüm bu çalışmaların sonuç vereceği ve universal rotavirus bebek aşılması ile yüz binlerce çocuğun yaşamının kurtarılacağı umut edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Altındış M, Yavru S, Şimşek A, Özkul A, Çeri A, Koç H: Rotavirus infection in children with acute diarrhea as detected by latex agglutination, ELISA and polyacrylamide gel electrophoresis, *Indian Pediatr* 2004;41(6):590-4.
2. AAP: Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on

- Infectious Diseases, Pediatrics 2007;119:171-82.
3. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E et al: Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 1999;354(9175):287-90.
 4. Bernstein DI, Smith VE, Sander DS, Pax KA, Schiff GM, Ward RI: Evaluation of WC3 rotavirus vaccine and correlates of protection in healthy infants, *J Infect Dis* 1990;162(5):1055-62.
 5. Bozdayı G, Doğan B, Dalgıç B et al: Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey, *J Med Virol* 2008;80(4):733-40.
 6. Centers for Disease Control and Prevention: Post-marketing Monitoring of Intussusception after RotaTeq™ Vaccination – United States, February 1, 2006 – February 15, 2007, *MMWR* 2007;56:218-22.
 7. Centers for Disease Control and Prevention: Press release of the February 21, (2006). <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r060221.htm>.
 8. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T: Rotaviruses in infants with diarrhea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey, *Türk J Pediatr* 1987;29(3):145-9.
 9. Clark HF, Burke CJ, Volkin DB et al: Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):914-20.
 10. Constenla D, O’Ryan M, Navarette MS, Antil L, Rheingans RD: Potential cost effectiveness of a rotavirus vaccine in Chile, *Rev Med Chil* 2006;134(6):679-88.
 11. Cunliffe NA, Nakagomi O: A critical time for rotavirus vaccines: a review, *Expert Rev Vaccines* 2005;4(4):521-32.
 12. Çataloluk O, Itturiza M, Gray J: Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey, *Epidemiol Infect* 2005;133(4):673-8.
 13. Çiçek C, Karataş T, Altuğlu I, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Bilgiç A: Comparison of elisa with shell vial cell culture method for the detection of human rotavirus in fecal specimens, *New Microbiol* 2007;30(2):113-8.
 14. 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(Suppl 10):S179-82.
 15. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J et al: Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination, *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1 Suppl):30-41.
 16. Friedland L: Developing a strategic roadmap for rotavirus vaccine introduction, *World Vaccine Congress*, Washington (2008).
 17. Fu C, Wang M, Liang J, He T, Wang D, Xu J: Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization: a matched case-control study, *Vaccine* 2007;25(52):8756-61.
 18. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC et al: The epidemiology of rotavirus diarrhoea in the United States: surveillance and of disease burden, *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 1):5-11.
 19. Goossens LM, Standaert B, Hartwig M, Hövels AM, Al MJ: The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands, *Vaccine* 2008;26(8):1118-27.
 20. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ et al: Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants, *Pediatr Infect Dis* 2007;26(12):1099-104.
 21. http://www.who.int/immunization_standards/vaccinequality/pq_system/en/index.html.
 22. Karadağ A, Açıkgöz ZC, Avcı Z et al: Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases, *Scand J Infect Dis* 2005;37(4):269-75.
 23. Kilbourne ED: Inactivated influenza vaccines, “Plotkin SA, Mortimer EA (eds): Vaccines” kitabında s.531-52, W.B. Saunders, Philadelphia (1999).
 24. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y et al: Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey, *Türk J Pediatr* 2003;45(4):290-4.
 25. Lepage P: Rotavirus. Evidence for vaccination, *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(1):1-2.
 26. Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML et al: A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience, *Vaccine* 2006;24(18):3784-5.
 27. Ministry of Health of Turkey: Burden of Disease, Final Report 2004, Refik Saydam Hygiene Center, School of Public Health, Ankara (2004).
 28. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI: Rotavirus and severe childhood diarrhea, *Emerg Infect Dis* 2006;12:304-6.
 29. 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.

30. Rheingans RD, Costenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T: Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries, *Rev Panam Salud Publica* 2007;21(4):205-16.
31. Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE et al: Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States, *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(3):221-7.
32. 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.
33. Salinas B, Perez Schael I, Linhares AC et al: Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants, *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(9):807-16.
34. 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.
35. Senturia YD, Peckham CS, Cordery M, Chrystie IA, Banatvala JE, André FE: Live attenuated oral rotavirus vaccine, *Lancet* 1987;2(8567):1091-2.
36. Steele D: Alternative upstream rotavirus vaccines, 7th International Rotavirus Symposium, Lisbon, 12-13 June (2006).
37. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al: Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections, *N Engl J Med* 1996;335(14):1022-8.
38. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML et al: Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease, *J Infect Dis* 2000;182(6):1602-9.
39. Vesikari T: Immune protection against rotavirus, 25th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, 2-4 May (2007).
40. 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.
41. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI: Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe, *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(Suppl 1):42-7.
42. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L et al: Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(10):937-43.
43. 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):23-40.
44. Ward RL, Bernstein DI: Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group, *J Infect Dis* 1994;169(4):900-4.
45. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI: Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States, *Pediatrics* 2007;119(4):684-97.
46. World Health Organization: State of the Art of New Vaccines Research and Development, WHO, Geneva, April (2003).