

Rotavirus Aşılıarı

Rotavirus Vaccines

Emine Kocabaş, Gülperi Timurtaş Dayar

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Abstract

Rotaviruses are the most common cause of severe gastroenteritis in infants and children. Rotaviruses are responsible for approximately 40% of all diarrheal hospitalizations among children under 5 years of age worldwide. Rotavirus, which is known as democratic virus, occurs with similar frequency in both developed and developing countries regardless of the hygiene conditions. Almost all children up to 5 years of age are infected with rotavirus at least once. But the majority of death cases owing to rotaviruses occur in children from resource-poor countries. Many investigators have reported that previous rotavirus infections protect against severe disease associated with reinfection. For this reason, vaccination in the early period of infancy is the most important method for protection against severe rotavirus infections and death. World Health Organization recommends rotavirus vaccination. After the introduction of rotavirus vaccines, significant reduction has been seen in morbidity and mortality because of rotaviruses. Rotavirus vaccine administration is particularly important in developing countries where majority of death cases are observed. (*J Pediatr Inf 2015; 9: 166-74*)

Keywords: Rotavirus, childhood, vaccine

Özet

Rotavirus, infantlarda ve küçük çocuklarda ağır gastroenteritin en sık nedenidir. Dünya genelinde 5 yaş altı ishalleri çocuklardaki hastane yatışlarının yaklaşık %40'ında etken rotavirustur. Demokratik virus olarak da bilinen rotavirus, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Çocukların hemen hepsi 5 yaşına kadar, en az 1 kez rotavirusla enfekte olmaktadır. Ancak rotavirusa bağlı mortalitenin %80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Daha önce geçirilmiş rotavirus enfeksiyonunun sonraki atakları %77 oranında, orta-ağır şiddetteki atakları ise %87 oranında engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle yaşamın erken dönemindeki aşılama, çocuğun ilk doğal enfeksiyonuna benzer şekilde, şiddetli rotavirus enfeksiyon ataklarını ve buna bağlı ölümleri önlemede en etkin yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü monovalan veya pentavalan oral rotavirus aşısının ulusal bağışıklama programına alınmasını önermektedir. Rotavirus aşısının uygulanması sonrasında rotavirus ilişkili mortalite ve morbiditede önemli azalma görülmüştür. Rotavirus aşısı uygulaması, mortalitenin çoğunluğunun görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde özellikle önemlidir. (*J Pediatr Inf 2015; 9: 166-74*)

Anahtar kelimeler: Rotavirus, çocukluk çağı, gastroenterit

Received/Geliş Tarihi:
28.02.2015

Accepted/Kabul Tarihi:
02.08.2015

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Emine Kocabaş

E-mail:

ekocabas@cu.edu.tr

©Copyright 2015 by Pediatric Infectious Diseases Society - Available online at www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2015 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir. DOI: 10.5152/ced.2015.2180

Giriş

Küresel, bölgesel ve ulusal temelde 5 yaş altı çocuk ölümleri ile ilgili olarak 2011 yılında bildirilen raporda 6.9 milyon çocuğun önlenebilir ve tedavi edilebilir hastalıklar nedeni ile yaşamını yitirdiği belirtilmiştir. Bu ölümlerin %9,9'undan ishal sorumludur (1). Son 30 yılda çocuk sağlığı alanındaki küresel iyileşmeye rağmen, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin hala en sık 2. nedenini ishaller oluşturmaktadır. Dünya genelinde, bu yaş grubunda ağır gastroenteritin en sık nedeni rotavirustur. Rotavirus kaynaklı ishaller hastane yatışlarının %36'sından sorumludur (2). Ülkemizde

dört merkezin katıldığı, 2005-2006 yılları arasında yapılan bir araştırmada, gastroenterit nedeniyle hastaneye yatırılmış 5 yaş altı çocuklarda etkenin %32,4 - %67,4 oranında rotavirus olduğu gösterilmiştir (3).

Aşılama öncesi dönemde, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki küçük çocuklarda rotavirusa bağlı yıllık hastane yatış sayısı 55.000-70.000, acil servis başvurusu 205.000-272.000 idi. Bu yaş grubunda yılda 20-60 ölüm gerçekleşiyordu. ABD'de rotavirusa bağlı yıllık morbidite ve mortalitenin sağlık sistemine maliyeti 319 milyon dolar, topluma maliyeti ise 893 milyon dolar olarak bildirilmektedir (4).



Rotavirus enfeksiyonu 1-3 günlük inkübasyon periyodundan sonra ateş ve kusmayı izleyen sulu ishale karakterize bir klinik tabloya neden olur. Diğer bütün viral etkenlere göre daha ağır gastroenterite yol açar. Özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda ağır seyrederek komplikasyonlardan ve ölümlerden dehidratasyon, asidoz ve elektrolit dengesizlikleri sorumludur (4).

Demokrat virus olarak da bilinen 'rotavirus'a bağlı hastalık hızı, endüstrileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer seyretmektedir. Bu da temiz su kaynağı ve hijyen şartlarının iyileştirilmesinin hastalığı önlemede yetersiz olduğunu göstermektedir. Toplumların ekonomik olarak gelişmişlik düzeylerine ve bölgesel farklılıklara bakılmaksızın, ilk 5 yaştaki çocukların 1/5'inde tıbbi destek ve 1/50-1/70'inde hastaneye yatış gerektiren rotavirus enfeksiyonları görülür. Bu enfeksiyonlar yaklaşık olarak her 205 çocuktan birinde ölümlerle sonuçlanmaktadır (5). Rotavirus enfeksiyonlarına bağlı ölümlerin %80'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (Şekil 1) (2, 6).

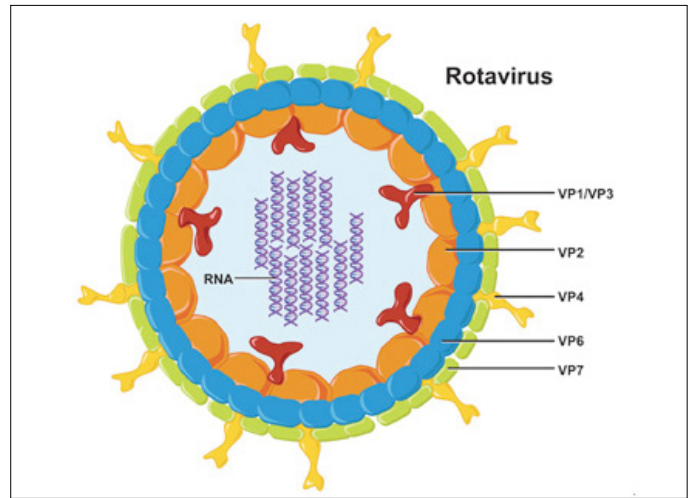
Rotavirus enfeksiyonlarının sık görülmesi ve ardışık enfeksiyonların daha hafif seyrederek kişiyi ağır enfeksiyonlardan koruması, erken çocukluk dönemindeki aşılama çalışmalarının başlatılmasına yol açmıştır. Geçirilmiş rotavirus enfeksiyonlarının, sonraki rotavirus gastroenteritlerine karşı koruyuculuk sağladığı ilk olarak Bishop ve ark. (7) tarafından gözlemlenmiştir. Meksika'da yapılan bir kohort çalışmada, daha önce geçirilmiş rotavirus enfeksiyonunun, sonraki atakları %77 oranında, orta-ağır şiddetteki atakları ise %87 oranında önlediği gösterilmiştir (8). Bu nedenle yaşamın erken dönemindeki aşılama, çocuğun ilk doğal enfeksiyonuna benzer şekilde, şiddetli rotavirus enfeksiyon ataklarını ve buna bağlı ölümleri önlemede en etkin yöntemdir.

Viroloji

Rotavirus ilk olarak 1963 yılında fare ve maymunların intestinal dokularında saptanmıştır (9). Tekerleğe benzeyen yapısından dolayı 'Rotavirus' (Latince rota: tekerlek) olarak adlandırılmıştır (10). Bishop ve ark. (11) tarafından 1973 yılında, ağır gastroenteritli infantların duodenal biyopsilerinin elektron mikroskopuyla incelenmesi sonucu rotavirusun insanlarda gastroenterit etkeni olduğu gösterilmiştir. Rotavirus, Reoviridae ailesine ait, yaklaşık 70 nm boyutunda, zarfsız, çift sarmallı bir RNA virusudur. Dış kapsid, iç kapsid ve çekirdek olmak üzere 3 bölümden oluşur (Şekil 2) (12, 13). Çekirdekte bulunan RNA genomu 11 segmentli olup 6 yapısal proteini (Viral proteinler; VP1-4, VP6, VP7) ve 6 yapısal olmayan proteini (Non-strüktürel protein; NSP1-6) kodlar. Viral genom, VP1, VP3 çekirdekte bulunur, VP2 de bunları çevreler. Bol miktarda sentezlenen VP6 da iç kapsidin yapısını oluşturur, virus gruplaması VP6 proteinine göre yapılır. Bir glikoprotein (G tip) olan VP7 ve bir proteaz aktive protein (P tip) olan VP4



Şekil 1. Dünyada rotavirusa bağlı mortalite dağılımı, 2008 (2,6)



Şekil 2. Rotavirusun yapısı (12, 13)

dış kapsid tabakasını oluşturur. Hücreye bağlanma, penetrasyon, hemagglütinasyon, nötralizasyon ve virulans gibi pek çok önemli fonksiyondan VP4 sorumludur. VP7 hücreye bağlanma ve girme sürecinde VP4'ü modüle eder ve VP4'ün bağlanmasından sonra hücrenin yüzey molekülleri ile etkileşime girer (14). Nötralizan antikolar için hedef olan bu proteinler virus serotipini belirler ve aşı çalışmalarında kritik önem taşır. Rotaviruslar genellikle grup ve serotiplere göre ayrılır. Yedi rotavirus grubu (A, B, C, D, E, F, G) tanımlanmıştır. Bu gruplamalar yukarıda da belirtildiği gibi VP6 daki genetik ve antijenik farklılıklara göre yapılır. Sadece Grup A, B ve C insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Grup A rotaviruslar, dünya genelinde infant ve küçük çocukların ağır gastroenteritlerinin en önemli nedenidir. Grup A rotaviruslar (G tip) ve VP4 (P tip) proteinlerine göre serotiplere ayrılır. VP7 glikoproteininin en az 14 serotipi vardır. VP7 (G tip) hem spesifik monoklonal antikoların kullanıldığı enzim immunoassay (EIA) yöntemiyle, hem de reverz transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunun (RT-PCR) kullanıldığı moleküler yöntemlerle saptanabilir. G tipte serotip-genotip farklılığı yoktur. P tip proteinler ise sadece RT-PCR ya da sekanslama gibi moleküler yöntemlerle saptanabilir. Bu nedenle G tipten farklı olarak, P genotipleri

köşeli parantez içinde belirtilir (15). Rotavirusun reassortman (iki virusun bir hücreyi aynı anda enfekte etmesi sırasında bir gen segmentinin diğerine geçmesi) özelliğinden dolayı teorik olarak 110'dan fazla farklı P ve G kombinasyonu olabilmesine rağmen klinik olarak yaygın görülen sadece birkaç PG serotipi vardır. Yıllara ve bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte tüm dünyadaki rotavirus ishallerinin %90'dan fazlasından P[8]G1, P[4]G2, P[8]G3, P[8]G4 ve P[8]G9 serotipleri sorumludur (16). Ülkemizde 2005-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada hastaneye yatırılan rotavirus gastroenteriti olgularında, %76 oranıyla P[8]G1 en sık görülen serotip olarak saptanmıştır (3). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Rotavirus Sürveyans Ağı (TÜROSA) çerçevesinde 5 yaş altında 2102 çocukta toplanan gaita örneğinde yapılan rotavirus araştırması sonucunda en sık saptanan genotiplerin G1-G4 ve G9 olduğu [G9P[8]] (%40,5) ve G1P[8] (%21,6) en sık iki genotip] ve halen klinik kullanımdaki rotavirus aşılı ile yüksek bir kapsama oluşturduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile G9 genotipinin ülkemizde dramatik bir artış gösterdiği de bildirilmiştir (17).

Epidemioloji

Rotavirus esas olarak fekal oral yolla bulaşır. Bu bulaş insandan insana olabileceği gibi, eşyalar aracılığıyla da olabilir. Enfekte insanların dışkıında 10^{10} - 10^{12} /mL kadar enfeksiyöz partikül bulunur, enfeksiyonun bulaşabilmesi içinse yaklaşık 1-10 kadar partikülün alınması yeterlidir. Çocukların hemen hemen hepsi ilk 5 yaş içinde en az 1 kez rotavirusla enfekte olmaktadır (10). Rotavirus enfeksiyonları yaşamın 6-24 aylık döneminde zirve noktaya ulaşır. İlk 3 aydaki bebeklerde sık görülmemesi anne sütünün koruyucu etkisine, anneden geçen antikorlara ve immatür intestinal epitel yapısına bağlanabilir. İlk enfeksiyonun ardışık enfeksiyonlar için koruyuculuk sağlaması, 5 yaşın üstündeki çocuklarda rotavirus enfeksiyonlarının nadir veya asemptomatik görülmesine neden olmaktadır (7, 8).

Ilıman iklimlerde rotavirus enfeksiyonları kış aylarında zirve yapar. Tropikal iklime sahip gelişmekte olan ülkelerde ise kısa süreli kış zirveleri görülebilse de, enfeksiyon tüm yıla yayılmıştır. Endüstrileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde epidemiyolojik farklılıklardan birisi de serotip çeşitliliğidir. Gelişmiş ülkelerde belli serotipler görülmektedir ve birden fazla serotipin aynı anda olduğu karma enfeksiyonlar nadirdir. Kış döneminde artmış enfeksiyon riski ve tek suşun hızlı yayılımı, endüstrileşmiş ülkelerde, hava yoluyla veya damlacık yoluyla bulaşın, gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyonun tüm yıla yayılmış olması ve serotip çeşitliliği daha çok fekal oral bulaşın etkili olduğunu düşündürmektedir. Tablo 1'de gelişmekte olan ve endüstrileşmiş ülkeler arasındaki epidemiyolojik farklılıklar belirtilmiştir (10).

Aşı Geliştirme Çalışmaları

Hayvan rotavirus suşları ile geçirilmiş enfeksiyonun, laboratuvar hayvanlarını insan rotavirusları ile oluşturulan deneysel enfeksiyondan koruduğunun gösterilmesi, doğal yolla zayıflatılmış canlı hayvan rotavirus suşlarının, insanlarda doğal enfeksiyona benzer bir immünolojik yanıt oluşturulabileceği ve çocukları hastalığa karşı koruyabileceği fikrinin gelişmesine neden olmuştur (18).

Rotavirus enfeksiyonuna karşı bağışıklık yanıtı ilk olarak, rotavirusa maruz kalan intestinal mukozal epitelde gerçekleşir ve tanınma artarak devam eder. Bu nedenle rotavirus hastalığına karşı bulunacak aşılarda virulansı zayıflatılmış oral aşılarda olmalıdır. Oral aşılarda enfeksiyon yerinde yani patolojinin gerçekleştiği barsak mukozasında en iyi korumaya neden olurlar. Rotavirus aşılı, doğal enfeksiyonu taklit ederek koruyucu yanıtı neden olacak şekilde tasarlanırlar. İlk rotavirus enfeksiyonu, şiddetli reenfeksiyonları engellese de tam koruma sağlamadığı için, en az iki doz aşı yapılması gereklidir (7). ABD'de yapılan çok merkezli bir aşı çalışmasında, önceden geçirilen rotavirus enfeksiyonunun ikinci yıldaki semptomatik reenfeksiyona karşı %93 oranında koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu yüksek koruyuculuk, ikinci yıldaki izolatlar, ilk enfeksiyona neden olan serotiple ancak %66 oranında uyussa da devam etmektedir. Bu durum enfeksiyona neden olan suşların VP7 (G tip) temelli heterotipik bir korumaya yol açtığını düşündürmüştür. Semptomatik, G1 dışındaki serotip reenfeksiyonu, ilk yılda doğal rotavirus enfeksiyonu geçirenlerde saptanmaz. Şiddetli rotavirus enfeksiyonunun ikinci atağının aynı serotiple reenfeksiyondan çok, farklı serotiplerle reenfeksiyonu sonucu gerçekleştiği gösterilmiştir (19). Aşıya bağlı koruma, VP7 ya da VP4 nötralizan epitoplardan neden olduğu antikorlar, non-nötralizan IgA ve IgG antikorları veya T-hücre aracılı mekanizmalarla gerçekleşir (18, 20).

Rotavirusa karşı güvenilir ve etkin aşı geliştirme araştırmaları, ilk kez 1970'lerin ortalarında 'Jennerian' bir

Tablo 1. Endüstrileşmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında rotavirus enfeksiyon epidemiyolojisindeki farklılıklar (10)

	Gelişmekte olan ülkeler	Endüstrileşmiş ülkeler
Mevsimsellik	Yıl boyu	Kış ayı
Vaka ölüm oranı	Yüksek	Düşük
Enfeksiyon yaşı		
Median	6-9 ay	9-15 ay
1 yaşa kadar	%80'i	%65'i
Rotavirus suşu	Birden fazla	Tek
Serotipler	Serotip çeşitliliği var	Belirli serotiplerle enfeksiyon
Bulaş yolu	Birden fazla	Tek
Bulaş miktarı	Fazla	Az

yaklaşımına başlamıştır. Bu yaklaşımda değişik hayvan rotavirusları hücre kültürlerinde çeşitli pasajlarla zayıflatılarak insanlarda kullanılabilir hale getirilmiştir. Bunun önemli nedeni insan rotaviruslarının hücre kültürlerinde üretilmesinin güçlüğüdür. Bu yaklaşımla hazırlanan 2 siğir ve 1 rhesus maymunu temelli, canlı, *nonhuman* rotavirus aşısı, geniş deneysel çalışmalarda değişik etkinlik göstermiştir. Ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde yapılan etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Sonuçta 'Jennerian' aşısı geliştirme tekniği ile hazırlanan 1. kuşak aşılardan terkedilmiştir (18).

Reassortant Rotavirus Aşıları (Modifiye Jennerian Aşılar)

İkinci kuşak aşılardan 1990'lı yıllarda daha geniş immüni- te sağlamak için birden fazla G serotipi içermek üzere tasarlanmıştır. İkinci kuşak aşılardan tamamı canlı, oral uygulanan, doğal rotavirus enfeksiyonlarının sağladığı korumaya benzer koruma oluşturabilen aşılardır. Aşılardan hafif rotavirus enfeksiyonları için değil, şiddetli rotavirus ishalleri için tasarlanmıştır.

Laboratuvar ortamında hücre kültürlerinde, karma enfeksiyonlar sırasında iki rotavirusun aynı hücreyi enfekte etmesi ve bir türdeki rotavirusun, diğer türdeki rotavirusla genetik materyal alışverişinde bulunma (reassortman-yeniden eşleşme) yeteneğinde olması, *reassortant* aşısı üretimine olanak sağlamıştır. Yeniden eşleşen (*reassortant*) virüslerde, bazı genler ana hayvan rotaviruslarından, bazı genler de ana insan rotaviruslarından gelir. İnsan rotavirus genom segmenti, korumada önemli olan VP4 ve VP7 proteinlerini kodlayan gen segmentlerini içerir (4, 18).

Simian-Human Reassortant Rotavirus Aşısı: Rotashield®

ABD'de ilk ruhsatlı rotavirus aşısı, Tetravalan Rhesus based Rotavirus Vaccine (RRV-TV), 1998 yılı Ağustos ayında Rotashield® (Wheyth, Madison, New Jersey, USA) ticari adı ile klinik kullanıma girmiştir. Rotashield®, 3 simian-human reassortant rotavirus ve 1 simian RRV suşundan oluşan tetravalan reassortant bir aşıdır (18).

Rotashield®, ruhsat almadan önce 5 büyük çok merkezli çalışmada 11.000 çocukta denenmiştir. Aşısı infantlarda 2, 4 ve 6. aylarda 3 doz, oral uygulanmıştır. Ancak 600.000 doz aşısı ile 15 invajinasyon vakası bildirilmesi üzerine kullanımdan kaldırılmıştır (18). İlk lisanslı rotavirus aşısının bu yan etkisi daha sonra geliştirilecek aşılardan risk-yarar değerlendirmelerinde en önemli ölçüt olmuştur. Rotashield® aşısı ve invajinasyon ilişkisi ayrıntılı incelendiğinde bu yan etkinin sağlıklı infantlarda görüldüğü saptanmıştır. İnvajinasyon riski 3 aydan büyük infantlarda 1 ve 2. doz aşılardan sonraki 3-7. günlerde en yüksektir. Bu nedenle daha sonra geliştirilen rotavirus aşılardan ilk 3 ayda başlatılmasına karar verilmiştir (14, 21, 22).

Bovine-Human Reassortant Rotavirus Aşısı: RotaTeq®

ABD'de ikinci ruhsatlı rotavirus aşısı, Pentavalan Rotavirus Vaccine (PRV), RotaTeq® (Merck, Whitehouse Station, New Jersey) ticari adı ile Şubat 2006'da klinik kullanıma sunulmuştur. Bu aşısı, bovin-human reassortant rotavirus suşlarından oluşan reassortant bir aşıdır (18, 23).

RotaTeq®, human serotip G1, G2, G3 ve G4'ün VP7'yi ve aynı zamanda P1A[8] ile VP4'ü kodlayan genlerinin, bovin (WC3) ana suşu ile eşleşmesi sonucu oluşturulmuştur. Aşının ana çatısını bovin (siğir) rotavirus suşu oluşturur. Bu suş, 1980 yılında Pennsylvania'da bir buzağıdan (WC3) saflaştırılmıştır. Aşıya insan VP7 ve VP4 genlerinin her ikisinin de alınmasının nedeni, insanlarda yaygın olarak görülen serotiplerdeki her iki nötralizan antijene karşı geniş reaktif bir antikor yanıtı oluşturulmasıdır (18, 23, 24).

Aşısı ABD'de bağışıklama takvimine girmeden önce, %80'i ABD ve Finlandiya'da olmak üzere 70.301 infantta denenmiştir (24). Bu faz 3 çalışmasında, RotaTeq® aşısının 3 doz aşılama sonrası, gastroenteriti %74, şiddetli gastroenteriti ve hastane yatışını ise %95 oranında önlediği gösterilmiştir. Etkinlik G1-4 ve G9 serotiplerine karşıdır. Ancak G1 dışı rotavirus suşları görece daha düşüktür. Aşılama sonrası, 68.038 kişi 2 yıl boyunca izlenmiş, aşının poliklinik başvurularını %86, acil servis başvurularını %94, hastaneye yatışı %96 oranında azalttığı saptanmıştır. Aşısı herhangi bir etkene bağlı gastroenteritle ilgili hastane yatışlarını ise %59 oranında azaltmıştır. Aşılama sonrası 2. rotavirus mevsiminde aşısı etkinliği, herhangi şiddetli rotavirus gastroenteritlerini %63, ağır rotavirus gastroenteritlerini %88 oranında azalttığı şeklindedir (24).

Rotavirus aşısına antikor yanıtı ile rotavirus gastroenteritine karşı korunma arasındaki ilişki net değilse de, klinik çalışmalarda serum IgA düzeyi, aşısı immunojenitesinin ölçüsü olarak kullanılmıştır. Yine faz 3 çalışmasında aşılama öncesi ve 3 doz aşılardan 2 hafta sonra serum örneklerinde, aşısı öncesi bazal değere göre, 3 kat ve daha fazla antikor artışı ile karakterize serokonversiyon geliştiği saptanmıştır. Rotavirusa karşı IgA antikor için serokonversiyon oranı 439 aşılı grupta %93-100 iken plasebo grubunda %12-20 olarak saptanmıştır.

RotaTeq®, 5 human-bovin reassortant virustan oluşmuş, pentavalan, sodyum sitrat ve fosfatla tamponlanmış, sukroz ile stabilize edilmiş, raf ömrü 24 ay olan ve buzdolabında 2-8°C'de saklanması gereken, canlı bir aşıdır. Oral uygulamaya hazır, her biri 2 ml'lik canlı aşısı; G1 (2,2x10⁶), G2 (2,8x10⁶), G3 (2,2x10⁶), G4 (2,x10⁶) ve P1 (2,3x10⁶) infeksiyöz ünite içerir.

Bovine rotavirusları, simian rotavirusların aksine, infant ince barsaklarında çoğalmaz. Bu durumda simian rotaviruslarla oluşturulan aşılardan oral inokülasyondan sonra ilk dozlarda görülen, başta invajinasyon olmak üzere yan etkilerin, bovine rotaviruslarla oluşturulan aşılarda görül-

memesi gerekir. Eğer invajinasyonda viral replikasyon ve çok miktarda virüs inokülasyonu önemli bir rol oynuyorsa, bovin-human reassortant aşılarda bu yan etkilerin de görülmemesi gerekir. RotaTeq® aşısı sonrası 70.000'den fazla çocuk invajinasyon riski yönünden değerlendirilmiş, aşılama sonrasındaki 42 gün içerisinde RotaTeq® grubunda 6 olgu, plasebo grubunda 5 olgu saptanmıştır. Aşılama sonrası, RRV-TV (Rotashield) aşısı ile ilişkili invajinasyon riskinin en yüksek olduğu, 7-14. günlerde herhangi olgu kümelenmesi gözlenmemiştir. İlk dozdan sonra 1 yıllık izlem döneminde, 13 invajinasyon olgusu aşı grubunda, 15 olgu plasebo grubunda saptanmıştır (24).

Aşı grubunda, plasebo grubuna göre ani bebek ölümü, yaşamı tehdit eden bir olay, pnömoni, nöbet geçirme açısından fark bulunmamıştır. Diğer yan etkilerin araştırıldığı 11.711 kişilik olguda, aşı grubunda plasebo grubuna göre %1 daha fazla kusma, %3 daha fazla ishal, %2 daha fazla otitis media, %0,4 daha fazla bronkospazm saptanmıştır. Ateş yönünden gruplar arası fark saptanmamıştır. Aşılama sonrası gaita ile virus saçılımı en fazla 1. dozda olmak üzere 1-15. günlerde gerçekleşmiştir (24).

Bovine-Human Reassortant Rotavirus Aşısı: Rotavac, 116E

Hindistan'da elde edilen bu aşı G9P[11] suşunu içermektedir. Bu aşı 1 bovine geni, 10 insan geni içermektedir. Faz 3 çalışmaları Haziran 2014'te sonuçlanan aşının ağır gastroenteritleri %54 oranında önlediği görülmüştür. Ancak aşının henüz lisansı bulunmamaktadır (12).

Zayıflatılmış Human Rotavirus Aşısı: Rotarix®

İnsan rotavirus aşısı, Rotarix® (Glaxo-SmithKline, Rixensart, Belgium), Cincinnati'de 1989 yılındaki rotavirus salgınında elde edilen 89-12 (G1P[8]) suşunu içerir. Bu suş Afrika maymun böbrek hücrelerinde 39 kez pasaj yapılarak zayıflatılmıştır. Seri pasajlarda üretilen virusun infant barsağına adaptasyonu vahşi virustan daha azdır. Üretilen insan rotavirus aşısı sadece 1 suş (G1,P1A[8]) içermekle birlikte, diğer serotiplere karşı da etkindir. Çünkü G3 ve G4 suşları da hemen hemen daima P1A içerir. Bu nedenle aşının P1A içeriği G1 suşu dışındaki suşlara karşı da koruma sağlar. Tek bir G tipi ile tekrarlayan doğal enfeksiyonların, diğer G tiplerine karşı da koruma sağladığı gösterilmiştir. Aşılama sonrası, G1P1A[8] ile oluşan enfeksiyonlara karşı %90'dan fazla serotip spesifik koruma gerçekleşirken, G3P1A[8] ve G9P1A[8] enfeksiyonlarına karşı %85 oranında koruma gerçekleşir.

Rotarix®, insan rotaviruslarında çok yaygın olarak bulunan VP7 ve VP4 antijenlerini temsil eden, G1P1A[8] suşunu içeren, zayıflatılmış, canlı, monovalan, oral bir insan rotavirus aşısıdır (18).

Avrupa, ABD, Latin Amerika ve Asya ülkelerinde 70.000'den fazla infanti içeren klinik denemelerde bu aşı-

nın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Rotarix®'in şiddetli rotavirus gastroenteritine ve hastane yatışına karşı koruyucu etkinliği %85, herhangi bir nedenle oluşan şiddetli gastroenterit ve hastane yatışına karşı etkinliği ise %40'tır. Bu çalışmalar Rotarix®'in etkin, güvenilir ve iyi tolere edilen bir aşı olduğunu göstermiştir. Orta ve Güney Amerika'da yapılan geniş ölçekli güvenilirlik denemelerinde aşının invajinasyonla ilişkisi saptanmamıştır.

Aşı Sonrası Sürveyans Çalışmaları

Dünya Sağlık Örgütü Haziran 2009'da ve 2013'te tüm dünya ülkelerinin rotavirus aşısını bir an önce ulusal bağışıklama programlarına almalarını önermiştir (25). Özellikle 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %10'undan fazlasından ishalin sorumlu olduğu ülkelerin, bu konuda acil davranmaları gerektiği belirtilmektedir. Rota virus aşıları günümüzde 100'den fazla ülkede ruhsat almıştır ve Ocak 2015 itibarı ile 75 ülkede ulusal bağışıklama programında yer almaktadır (26).

ABD'de pentavalan aşı (RotaTeq®) Şubat 2006'da, monovalan aşı (Rotarix®) ise Nisan 2008'de lisans almıştır. 2009-2010 rotavirus sezonunun aşı öncesi dönemle karşılaştırıldığı bir çalışmada, aşı sonrası rotavirus sezonunda kısalma ve gecikmenin olduğu, ayrıca bakılan antijen pozitifliğinde de belirgin azalma olduğu görülmüştür (27). Rutin rotavirus aşılması sonrası ABD'de 5 yaş altı çocuklarda rotavirus gastroenteritine bağlı doktor başvurusu, hastane yatışı ve acil servis başvurusu belirgin olarak azalmıştır (28-31). Aşılama ile birlikte 5 yaş altındaki gastroenterit ilişkili hastane yatışlarında, 2008 sezonu boyunca 40.000-60.000 azalma saptanmıştır (30). ABD'de aşılanmamış 3 yaş altı çocuklarda da aşı öncesi döneme göre rotavirusa bağlı hastane yatışlarının azaldığının gösterilmesi, aşılanmanın toplumsal immüniteyi de sağladığını düşündürmüştür (32). 2006-2007 yıllarında rotavirus aşılmasının ulusal bağışıklama programına alındığı çoğu Latin Amerika ülkesinde mortalite ve morbiditede azalma gözlenmiştir. Meksika'da monovalan aşının %70 kapsayıcı olduğu 2008 yılı, aşı öncesi dönemle karşılaştırıldığında, 0-11 ay arasındaki infanlarda ishale bağlı ilişkili mortalitenin %41 azaldığı gösterilmiştir (33, 34).

ABD'de ruhsatlandırma sonrası yapılan çalışmalarda invajinasyon riskinde veya diğer istenmeyen etkilerde artış olmadığı gösterilmiştir. Ancak Meksika, Brezilya ve Avustralya'da yapılan çalışmalar, monovalan ve pentavalan aşılarda da, Rotashield®'den (Tetavalan Rhesus based Rotavirus Vaccine, RRV-TV) çok daha düşük oranda da olsa invajinasyon riskini arttırdığı yönündedir (35, 36). Çok düşük oranda invajinasyon riski (1-2/100.000) olmasına rağmen faydalarından dolayı bu iki aşı da rutin uygulamada önerilmeye devam etmektedir.

Mart 2010'da monovalan aşıda porcine circovirus 1 (PCV1), Mayıs 2010'da ise pentavalan aşı içerisinde por-

cine circovirus 1 ve 2 (PCV1-2) saptanmıştır. PCV2 domuzlarda enfeksiyon kaynağı olsa da insanlarda hastalığa neden olmamaktadır. PCV1 ise hayvanlar için de insanlar için de enfeksiyon kaynağı değildir (12).

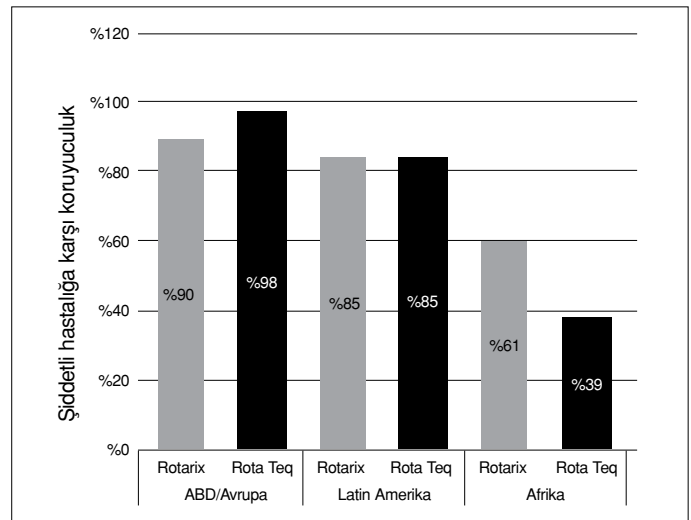
Aşı sonrası Kawasaki hastalığı görülen olgular olsa da aşı ile arasında neden sonuç ilişkisi bulunmamıştır. Amerika'da rotavirus aşısı uygulamasından sonraki 1 yıllık dönemin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, aşılanmanın beklenmedik bir olumlu etkisi olarak, konvülsiyon sebebi ile acil servise başvuran ya da hastaneye yatırılan infantlarda yaklaşık %20 azalma olduğu saptanmıştır (37, 38).

Rotavirus aşısının tüm dünyadaki etkinliği ile ilgili en önemli sorun ise mortalitenin %80'inden fazlasının görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde aşı etkinliğinin daha düşük olmasıdır (ortalama %50-60) (5, 11). Şekil 3'te hem monovalan hem pentavalan aşılardan ağır rotavirus gastroenteriti üzerindeki etkinliklerinin dünya genelindeki dağılımı görülmektedir. Aşı etkinlikleri sosyoekonomik düzeyle beraber azalmaktadır (5). Bu durum anneden gebelikteki ya da postnatal dönemde anne sütü aracılığıyla yüksek düzeyde antikor geçişine, yüksek malnütrisyon oranına, çevresel enteropatiye, mikroflora ve intestinal villus yapılarının farklılığına, eş zamanlı diğer viral enfeksiyonlarla veya eş zamanlı oral polio virus aşısıyla antikor yanıtının engellenmesine bağlanabilir. Rotavirus aşısı etkinliği gelişmiş ülkelere göre düşük olmasına rağmen, rotavirus enfeksiyonlarının sıklığı ve sayıca fazlalığı düşünüldüğünde, mortalite ve ciddi gastroenteritleri önlemede aşılanma, bu ülkeler için yaşamsal önem taşımaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkeler için daha ucuz ve etkin aşı bulma çalışmaları devam etmektedir

(11, 39). Bu bağlamda Çin'de lisanslı monovalan (P[12] G10), canlı, atenüe, oral kuzu rotavirus suşundan elde edilmiş Lanzhou lamb rotavirus aşısı (LLR), Vietnam'da lisanslı insan G1P[8] suşundan elde edilmiş monovalan Rotavin-IM aşısı dışında faz 1-2-3 çalışmaları devam eden aşılardan da bulunmaktadır (40). Ayrıca rotavirus serotipleri yıllara ve bölgelere göre değişim göstermektedir. Aşı sonrası da süreyans çalışmalarının devamı önemlidir.

Aşı Uygulamaları

Günümüzde tüm dünyada, lisanslı 2 canlı oral rotavirus aşısı bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, infantların rutin



Şekil 3. Rotavirus aşısının dünya genelinde ciddi rotavirus gastroenteriti üzerine etkinliğinin sosyoekonomik düzeyle ilişkisi (4, 24)

Tablo 2. Onaylı rotavirus aşılarının karşılaştırılması (12)

	Pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı (PRV, RV5)	Zayıflatılmış insan rotavirus aşısı (HRV, RV1)
Ticari isim	RotaTeq	Rotarix
İçerdiği serotipler	G1, G2, G3, G4, P1[8]	G1P[8]
Doz	2 mL	1 mL
Uygulama	Kullanıma hazır	Sulandırılması gereklidir
Doz sayısı	3	2
Önerilen takvim	2, 4, 6 ay	2, 4 ay
İlk dozun yapılabileceği en küçük yaş	6 hafta	6 hafta
İlk dozun yapılabileceği en büyük yaş		
ABD	14 hafta, 6 gün	14 hafta, 6 gün
Avrupa	12 hafta	12 hafta
İki doz arasındaki minimum süre	4 hafta	4 hafta
Son dozun yapılabileceği en büyük yaş		
ABD	8 ay, 0 gün	8 ay, 0 gün
Avrupa	6 ay	6 ay
Lateks	İçermez	İçerir
Tiyomersal	İçermez	İçermez

olarak rotavirus aşısı ile aşılmasını önermekte ve beş valanlı RotaTeq® (RV5) ve monovalan Rotarix® (RV1) arasında tercih yapmamaktadır. RotaTeq® 2, 4 ve 6. aylarda olacak şekilde 3 doz olarak uygulanmalıdır. İlk doz 6. haftadan itibaren uygulanabilir, ancak 15. haftadan önce de uygulanmış olmalıdır (maksimum 14 hafta 6 gün). Yanlışlıkla 15. hafta ve sonrasında ilk dozla aşılansın infantlarda rutin aşılama programına devam edilmelidir. İlk dozun zamanlaması sonraki dozların güvenirliliğini etkilememektedir. Dozlar arasında minimum 4 hafta bulunmalıdır. Son doz 8. aydan önce tamamlanmış olmalıdır (25, 41).

Avrupa ülkelerinde ilk doz 6. hafta ile 12. hafta arasında uygulanmaktadır. Son doz 6. aydan önce tamamlanmaktadır (33).

Rotarix® 2. ve 4. aylarda 2 doz halinde uygulanmalıdır. ABD'de yine 6-15. hafta arasında uygulama başlatılmakta ve 8. aydan önce 2 doz tamamlanmaktadır (23). Avrupa ülkelerinde RotaTeq®'te olduğu gibi ilk doz 6-12. haftalar arasında, son doz da 6. aydan önce tamamlanmaktadır (12). Dozlar arasında maksimum zaman aralığı bulunmamaktadır. Tablo 2'de RotaTeq® ve Rotarix® aşılarının karşılaştırmalı özellikleri yer almaktadır (12).

İki ya da üç dozluk tam doz aşı şemasını tamamlamamış infantlarda rotavirus gastroenteriti geçirmiş olsalar dahi şemanın tamamlanması önerilmektedir. Çünkü doğal enfeksiyonlar sonrası koruyuculuk sınırlıdır. Daha önce farklı marka ile aşılansın infantlarda aynı aşının temin edilememesi halinde mevcut aşı ile aşılamaya devam edilmelidir. Daha önce yapılan aşı serisi bilinmiyorsa 3 dozluk aşı serisi gibi tamamlanmalıdır (12, 23, 41).

Özel Durumlarda Aşılama

Hafif gastroenteritli ve hafif ateşli olgulara aşı uygulanabilir. Ancak orta-ağır gastroenteritli veya ateşli hastalığı olan infantların aşılması enfeksiyon düzelene kadar ertelenmelidir. Anne sütünün aşı etkinliğini azaltmadığı gösterilmiştir (24). Önceki dozda ciddi alerjik reaksiyon geçirmiş infantların tekrar aşılması kontrendikedir. Yine aşının içeriğine karşı ciddi alerjisi olan olgular da aşılanmamalıdır. Aplikatörü lateks içerdiği için lateks alerjisi olanlara Rotarix® uygulanmamalıdır. Bu durumlarda lateks içermeyen RotaTeq® tercih edilmelidir. Yine spina bifida ya da ekstrofiya vezikale olgularında lateks alerjisi gelişme riski olduğu için RotaTeq®'in tercih edilmesi gerektiğini belirten görüşler bulunmaktadır (12, 23).

Klinik olarak stabil prematürel kronolojik olarak 6 haftalıktan itibaren normal şemaya göre aşılanmalıdır. Hastanede yatan prematürelde taburculuk günü itibariyle aşılanma başlatılabilir (23).

Rotavirus aşısı yapılmış infantların hastaneye yatırılma gereksinimleri olursa standart izolasyon önlemleri yeterlidir. Ancak immünyetmezlikli hastalarla birlikte yatırımları önerilmez (41).

İmmunglobulin dahil kan ürünleriyle rotavirus aşıları arasında zamanlama sınırı yoktur (12, 23).

İnvajinasyon öyküsü olan bebeklere aşı uygulanmamalıdır. Ancak invajinasyon dışı kronik gastrointestinal hastalığı olanlarda (immünsüpresif tedavi almıyorlarsa) aşının yararlı olduğu düşünülmektedir (12).

Ağır kombine immün yetmezliklerde aşı kesinlikle kontrendikedir. Bazı uzmanlar HIV pozitif bebeklere rotavirus aşısı uygulanması gerektiğini belirtse de, ağır kombine immün yetmezlik dışındaki primer ve sekonder immün yetmezliklerde de uygulanmaması gerektiği görüşü hakimdir (41).

Rotavirus aşılması ev içinde immünyetmezlikli ya da hamile birey bulunan infantlara yapılabilir. Ancak kombine immün yetmezlikli, kemoterapi alan, solid organ transplantasyonu sonrası ilk 2 aylık süreçte olanlar, CD4 oranı %15'in altında olanlar, yüksek doz steroid alanlar rotavirus aşısı yapılmış bebeklerin bezleriyle 1 ay süresince temas etmemelidirler (12, 23, 41).

Rotavirus aşıları nazal ya da parenteral aşılarla eş zamanlı yapılabilir. Amerikan Bağışıklama Danışma Komitesi (ACIP) oral polio aşısı ile belirli bir zaman aralığı gerekmediğini belirtirken, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Kurumu (ESPGHAN) ve Avrupa Pediatrik Enfeksiyon Derneği (ESPID) oral polio ile aynı anda uygulanmaması gerektiğini belirtmektedir (12, 41). Rotavirus aşısının oral polio ile birlikte uygulandığında koruyuculuğunun değişmediğini tam olarak söyleyebilmek için, aşı şemasında oral polio uygulamaya devam eden ülkelerde rotavirusla ilgili geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç

Rotavirus gastroenteritlerine bağlı mortalite ve morbiditenin önlenmesinde aşılama en etkin yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen 2 oral rotavirus aşısının da etkinliği, rotavirusa bağlı mortalitenin çoğunun görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde daha düşüktür. Özellikle bu ülkeler için daha ucuz ve etkin aşı bulma çalışmaları devam etmelidir. Rotavirus serotipleri aşılamayla birlikte değişim gösterdiğinden, aşı sonrası sürveyans çalışmalarının devamı büyük önem taşımaktadır. Aynı zamanda aşılanan bebekler, tam olarak kesinleşmemiş olan invajinasyon ilişkisi ve diğer yan etkiler açısından yakından izlenmelidir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.K., G.T.D.; Design - E.K., G.T.D.; Supervision - E.K., G.T.D.; Analysis and/or Interpretation - E.K., G.T.D.; Literature Review - E.K., G.T.D.; Writing - E.K., G.T.D.; Critical Review - E.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.K., G.T.D.; Tasarım - E.K., G.T.D.; Denetleme - E.K., G.T.D.; Analiz ve/veya Yorum - E.K., G.T.D.; Literatür Taraması - E.K., G.T.D.; Yazıyı Yazan - E.K., G.T.D.; Eleştirel İnceleme - E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151-6. [CrossRef]
2. Parashar UD, Burton A, Lanata C, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis* 2009; 200 Suppl 1: 9-15. [CrossRef]
3. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* 2009; 200 Suppl 1: 234-8. [CrossRef]
4. Staat MA, McNeal MM, Bernstein DI. Rotaviruses. In "Textbook of Pediatric Infectious Diseases". Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds). 7th ed. Philadelphia, Saunders; 2014, pp.2176-92.
5. Glass RI, Bresee J, Jiang B, Parashar UD, Yee E, and Gentsch J. Rotavirus and rotavirus vaccines. *Adv Exp Med Biol* 2006; 582: 45-54. [CrossRef]
6. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD; WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 136-41. [CrossRef]
7. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983; 309: 72-6. [CrossRef]
8. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-8. [CrossRef]
9. Adams WR, Kraft LM. Epizootic diarrhea of infant mice: identification of the etiologic agent. *Science* 1963; 141: 359-60. [CrossRef]
10. Glass RI, Parashar U, Patel M, Gentsch J, Jiang B. Rotavirus vaccines: Successes and challenges. *J Infect Dis* 2014; 208 Suppl 1: 9-18. [CrossRef]
11. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 2: 1281-3. [CrossRef]
12. Matson DO. Rotavirus vaccines for infants. <http://www.uptodate.com/contents/rotavirus-vaccines-for-infants> adresinden 14/02/2015 tarihinde erişilmiştir.
13. Rotavirus. <http://www.niaid.nih.gov/topics/rotavirus/Pages/rotavirusIllustration.aspx> adresinden 14/02/2015 tarihinde erişilmiştir.
14. Somer A, Törün S. Rotavirus enfeksiyonları ve rotavirus aşılıları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2013; 5: 11-20.
15. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 198-208. [CrossRef]
16. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15: 29-56. [CrossRef]
17. Durmaz R, Kalaycioglu AT, Acar S, et al. Prevalence of rotavirus genotypes in children younger than 5 years of age before the introduction of a universal rotavirus vaccination program: report of rotavirus surveillance in Turkey. *PLoS One* 2014; 9: e113674. [CrossRef]
18. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an update. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 839-40. [CrossRef]
19. Ward RL, Bernstein DI. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. *US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. J Infect Dis* 1994; 169: 900-4. [CrossRef]
20. Ward RL. Possible mechanism of protection elicited by candidate rotavirus vaccines as determined with the adult mouse model. *Viral Immunol* 2003; 16: 17-24. [CrossRef]
21. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4843a5.htm> adresinden 16/02/2015 tarihinde erişilmiştir.
22. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192 Suppl 1: 36-43. [CrossRef]
23. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5802a1.htm> adresinden 14/02/2015 tarihinde erişilmiştir.
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: 23-33. [CrossRef]
25. Rotavirus vaccines. WHO position paper. <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1> adresinden 16/02/2015 tarihinde erişilmiştir.
26. National and Regional Rotavirus Vaccine Introductions. <http://rotacouncil.org/toolkit/national-and-regional-rotavirus-introductions/> adresinden 22/02/2015 tarihinde erişilmiştir.
27. Tate JE, Mutuc JD, Panozzo CA, et al. Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 Suppl 1: 30-4. [CrossRef]

28. Begue RE, Perrin K. Reduction in gastroenteritis with the use of pentavalent rotavirus vaccine in a primary practice. *Pediatrics* 2010; 126: e40-5. [\[CrossRef\]](#)
29. Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, Edelman L, Parashar UD. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 489-94. [\[CrossRef\]](#)
30. Curns AT, Steiner CA, Barrett M, Hunter K, Wilson E, Parashar UD. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. *J Infect Dis* 2010; 201: 1617-24. [\[CrossRef\]](#)
31. Yen C, Tate JE, Wenk JD, Harris JM 2nd, Parashar UD. Diarrhea-associated hospitalizations among US children over 2 rotavirus seasons after vaccine introduction. *Pediatrics* 2011; 127: e9-15. [\[CrossRef\]](#)
32. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006-2009. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 245-53. [\[CrossRef\]](#)
33. 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: 299-305. [\[CrossRef\]](#)
34. Yen C, Cortese MM. Rotaviruses. In: *Principals and Practice of Pediatric Infectious Disease*. Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). 4th ed. Philadelphia, Saunders; 2012, pp.1094-7.
35. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine* 2011; 29: 3061-6. [\[CrossRef\]](#)
36. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 2011; 364: 2283-92. [\[CrossRef\]](#)
37. Loughlin J, Mast TC, Doherty MC, Wang FT, Wong J, Seeger JD. Post marketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 292-6. [\[CrossRef\]](#)
38. Payne DC, Baggs J, Zerr DM, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 173-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 947-52. [\[CrossRef\]](#)
40. Bines JE, Kirkwood CD. Conquering rotavirus: from discovery to global vaccine implementation. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 34-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Rotavirus infections. In: *Red Book 2012: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). 29th ed. Elk Grove Village IL, American Academy of Pediatrics. 2012; p. 626-9.