

Rotavirus Aşıları

Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Yrd. Doç.Dr.

Rotavirus gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocuklarda görülen akut gastroenteritin en önemli etkenidir. Rotavirus gastroenteritine bağlı dünyada yılda yaklaşık 440.000 ölüm görülmektedir (1). Rotavirus ishali nedeniyle dünyada her yıl 25 milyon hastaneye başvuru, 2 milyon hastaneye yatış olduğu bildirilmektedir (2). Rotavirus, hafif ishale neden olduğu gibi çoğunlukla kusma, yüksek ateş, dehidratasyon ve ölüme neden olan ağır ishale yol açabilir. İnsanda hastalık yapan 15 farklı G serotipi ve 24 farklı P genotipi tanımlanmıştır (2). En sık hastalığa neden olan serotip G1'dir. Rotavirus insan yanında, bir çok hayvanda da hastalık nedeni olabilir. Hayvan rotavirüsleri, özellikle sığır ve maymun rotavirüsleri hücre kültüründe kolay ürerken, insan rotavirüslerinin kültür ortamında üretilmesi çok güçtür. Ilıman iklim kuşağında yer alan bölgelerde rotavirus gastroenteriti genellikle kış aylarında görülür (3). Rotavirus aşısının topluma uygulanmasının gerekliliğini göstermek için, öncelikle rotavirus enfeksiyon yükünün ortaya konulması gerekir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, Avrupa'da 5 yaş altı çocuklarda hastaneye başvuran gastroenterit olgularının %20-30'unda, hastaneye yatırılan gastroenterit olgularının %30-50'sinden rotavirusun sorumlu olduğu bulunmuştur (4). Türkiye'de yapılan çalışmalarda akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus pozitifliği %16.6-36.8 arasında değişmektedir (5-7).

Rotavirus enfeksiyonundan sonra barsak mukozasında oluşan IgA ve IgG tipi antikorlarla sağlanan koruyuculuğun uzun süre devam ettiği ve reenfeksiyon sırasında anemnestik bir cevap olarak, hızlı bir antikor artışı olduğu gösterilmiştir. Aşılama ile de reenfeksiyonların önlenmesi mümkün olmaz. Ancak yaşamın ilk aylarında aşı yapıldığında, doğal enfeksiyona benzer şekilde reenfeksiyonlar asemptomatik veya hafif seyredir. Rotavirus aşısı araştırmaları 1970'li yılların ortalarında başlamıştır. İnsan rotavirüslerinin hücre kültüründe üretilmesinin güçlüğü nedeniyle değişik hayvan rotavirüsleri (sığır ve maymun) atenüe edilmiştir.

ROT4237 Sığır Rotavirus Aşısı; Doku kültüründe pasajlanarak elde edilen aşı G6P6[1] serotipi içerir. Finlandiya'da aşı kullanıldığında ciddi rotavirus ishaliye karşı %23-100 oranında korucuğu olduğu bulundu (8). Ancak diğer çalışmalarda etkinliğin düşük olduğu bildirilmiştir.

Maymun Rotavirus Aşısı (Rhesus Rotavirus aşısı, RRV); Nötralizan antijen fenotipi serotip G3 insan rotavirusu ile aynı olan aşıdır. Bu aşı ile insanlarda serotip G3'e karşı %90 antikor yanıtı elde edilmiştir. Bu aşı ile heterotipik antikor yanıtı ortaya çıkmakla beraber yeterli değildir. Özellikle en sık neden olan serotip G1'e karşı yeterli antikor yanıtı elde edilememiştir. Bu nedenle insan rotavirus aşılarının kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır. İnsan rotavirüslerinin hücre kültüründe kolay üretilmemesi problemini halledebilmek için, rotavirüslerin kültür ortamında birbirlerinden rastgele gen transferi yapabilme özelliği kullanılmıştır. Farklı Rotavirüsler aynı kültür ortamında çoğalırken birbirlerinden gen değişimi yapmakta ve ortaya her iki virustan da farklı, yeni bir "reassortant" virus çıkmaktadır. İlk olarak serotip G3 maymun rotavirusu ile, serotip G1 insan rotavirusu çaprazlanarak yeni bir reassortant virus elde edilmiştir. Bu monovalan aşının koruyucuğu RRV aşısından yüksek bulunmuştur. Bu aşının Finlandiya'da yapılan bir çalışmada iyi yanıt elde edildiği gösterilmesine rağmen Peru'da yapılan çalışmada rotavirus gastroenteritini önlemede etkin olmadığı bulunmuştur (9).

İnsan-Maymun Rotavirus Reassortant Aşısı (Rotashield); Maymun tip 3 virüsü ve insan için en patojen olan serotip 1, 2 ve 4 içeren canlı tetravalan aşıdır (10,11). Aşı ABD'de 1998 yılında onay aldı. Oral olarak 2., 4. ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz uygulanır. İlk doz 6 haftadan önce uygulanmamalı, iki aşı arasında en az 3 hafta süre olmalıdır. Toplam 600.000 bebeğe 1.2 milyon doz aşı uygulamasından sonra 15 olguda invajinasyon gelişmesi nedeniyle Ekim 1999'da kullanımdan çekildi (12,13). İnvajinasyon gelişen olguların %80'ni ilk aşı dozunu 3 aydan sonra almışlardı, bu gözleme dayanarak yeni rotavirus aşısı şemasında ilk dozun 3 aydan önce yapılması önerilmektedir. Aşının ciddi rotavirus hastalığına karşı %70-100 oranında koruyucu olduğu bulunmuştur (14,15).

İnsan-Sığır Rotavirus WC3 Reassortant Aşısı (RotaTaq); İnsan G1-G4 rotavirus serotipleri ile sığır rotavirus WC3 reassortant suşlarını içerir. Aşı ABD, Finlandiya'da çoğunlukla olmak üzere 11 ülkede 70.000'den fazla çocuğa uygulandı, aşının rotavirus hastalığına karşı %67, ciddi rotavirus ishaliye karşı %100 etken olduğu bulunmuştur (16,17). Aşı sonrası 42 günlük gözlem döneminde, aşı grubunda 6, plasebo grubunda 5 olguda invajinasyon geliştiği bildirilmiştir (18).

İnsan Atenüe Rotavirus Aşısı (Rotarix); İnsan 89-12 suşundan maymun böbrek hücre kültüründe 33 kez pasajlanarak atenüe edildi ve RIX4414 insan rotavirus suşu elde edildi. Serotip G1 içerir. Diğer serotiplere karşı da koruyucudur. Faz 3 çalışmalarda Avrupa, Latin Amerika ve Asya'da 60.000'den fazla çocukta aşının etkinliği değerlendirildi. Aşı oral olarak 2 doz, 2 ay arayla uygulanmaktadır. Yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 509 bebeğe (yaşları 5-15 hafta) 105.2 plak oluşturan ünite (pfu), 106.4 pfu ya da plasebo uygulanmıştır (19). Aşılanan bebeklerin %80'den fazlasında rotavirus spesifik IgA antikorları saptanmıştır. Aşı ile ilgili ciddi yan etki görülmemiş, güvenilir ve immunojenik olduğu sonucuna varılmıştır. Finlandiya'da 405 bebeğe 2 doz aşı uygulandığında aşının rotavirus gastroenteritine karşı etkinliği %73, ciddi rotavirus hastalığına karşı etkinliği %90 olarak bulunmuştur (20). Aşı Meksika, Dominik Cumhuriyeti ve Kuveyt'te onay almıştır (2). Aşı 2-4 ay bebeklerde %19 ateş, %17 ishale neden olmuştur. İki doz aşı sonrası 31 günlük gözlem döneminde, aşı grubunda 6, plasebo grubunda 7 olguda invajinasyon görülmüştür (18).

Neonatal Rotavirus Aşıları; Rotavirus enfeksiyonu yenidoğanlarda genellikle asemptomatik ya da hafif seyirli olmaktadır. Bu nedenle yenidoğan bebeklerden izole edilen rotavirus suşları aday aşı olarak çalışılmaktadır (2).

Sonuç olarak rotavirus aşıları reenfeksiyonu önlememekle beraber ağır gastroenterite karşı koruyucudur. Canlı aşı olduğu için immün yetersizliği ya da şüphesi olan çocuklara yapılmaz. Anne sütü alan bebeklerde antirotavirus antikorları nedeniyle ilk aşı dozundan sonra elde edilen humoral immün yanıtta hafif azalma saptanmasına karşın, tekrarlanan dozdan sonra anne sütü alan ve almayanların yanıtları arasında fark bulunmamıştır. Aşı sonrası gelişen sistemik antikor yanıtı daha uzun süre devam eder. Eş zamanlı yapılan oral polio aşısı ve maternal antikorlarla interferansa karşı heterotipik korumayı artırmak için 2 ya da 3 doz rotavirus aşısının uygulanması gerekmektedir (18).

Kaynaklar

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:565-72.
2. Perez-Vargas J, Isa P, Lopez S, Aries CF. Rotavirus vaccine: Early introduction in Latin America-risks and benefits. *Arch Med* 2006; 37:1-10.
3. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004; 22:(suppl 1):S49-54.
4. Pickering LK. Approach to diagnosis and management of gastrointestinal tract infections. In: Long S, Pickering LK (eds) *Principle and Practise of Pediatric Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York; 1997. p.410-8.
5. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T. Rotaviruses in infants with diarrhea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1987; 29:145-9.
6. Cataloluk O, Iturriza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol Infect* 2005; 133(4):673-8.
7. Karadag A, Acikgoz ZA, Avci Z, et al. Childhood diarrhea in Ankara, Turkey: Epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 269-75.
8. Vesikari T, Isolauri E, Delem A, D'Hondt E, Andre FE, Zissis G. Immunogenicity and safety of live oral attenuated bovine rotavirus vaccine strain RIT4237 in adults and young children. *Lancet* 1983; 2:807-11.
9. Lanata CF, Black RE, Flores J, et al. Immunogenicity, safety and protective efficacy of one dose of the rhesus rotavirus vaccine and serotype 1 and 2 human-rhesus rotavirus reassortants in children from Lima, Peru. *Vaccine* 1996; 14: 237-43.
10. Vesikari T, Ruuska T, Green KY, Flores JI, Kapikian AZ. Protective efficacy against serotype 1 rotavirus diarrhea by live oral rhesus-human reassortant rotavirus vaccines with human rotavirus VP7 serotype 1 or 2 specificity. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 535-42.
11. Perez-Schael I, Blanco M, Vilar M, et al. Clinical studies of a quadrivalent rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *J Clin Microbiol* 1990; 28:553-8.
12. Advisory Committee on Immunization Practices. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999; 48:1-20.
13. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-72.
14. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999; 17: 2207-22.
15. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997; 350:1205-9.
16. Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea, Plotkin SA. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis* 1988; 158:570-87.
17. Clark HF, Offit PA, Ellis RW, et al. WC3 reassortant vaccines in children. *Arch Virol* 1996;(Suppl 12):S73-80.
18. Wood D. WHO informal consultation on quality, safety and efficacy specifications for live attenuated rotavirus vaccines Mexico City, Mexico, 8-9 February 2005. *Vaccine* 2005; 23:5478-87.
19. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 481-8.
20. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:937-43.