

New Generation Rotavirus Vaccines

Yeni Nesil Rotavirus Aşıları

Zümrüt Şahbudak Bal, Zafer Kurugöl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Abstract

Rotavirus gastroenteritis (RVGE) is a vaccine-preventable disease that causes hospitalization and deaths due to severe gastroenteritis in developing countries. The World Health Organization (WHO) reported that 801000 children die annually due to gastroenteritis. Improvement in hygienic conditions is insufficient for preventing rotavirus gastroenteritis due to transmission via droplets and resistance to disinfectants; therefore, vaccination is the most effective method for prevention. At present, there are two licensed rotavirus vaccines, monovalent rotavirus vaccine (RV1, Rotarix, GlaxoSmithKline) and pentavalent rotavirus vaccine (RV5, RotaTeq, Merck). The WHO offered to integrate the rotavirus vaccine to the national vaccination programs of all countries worldwide since 2009. Current licensed vaccines have since demonstrated efficacy against severe gastroenteritis and hospitalization in developed countries. In countries with low income and high disease vaccination rate is low because of difficulties in vaccine supply and high cost of the vaccine and consideration about diminished efficacy of the other oral vaccines. Therefore, several groups are led to develop around the world, new rotavirus vaccines. In this review, we provide a summary of the new licensed vaccines with ongoing clinical trials and the locally licensed vaccines. (*J Pediatr Inf 2016; 10: 22-7*)

Keywords: Rotavirus, rotavirus vaccine, new generation rotavirus vaccines

Öz

Rotavirus gastroenteriti (RVGE), ağır ishal nedeniyle hastaneye yatışlara ve ölüme yol açabilen aşı ile korunabilir bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl 801.000 çocuğun ishal nedeniyle öldüğünü bildirmektedir. Damlacık yoluyla bulaşması ve dezenfektanlara dirençli olması nedeniyle, rotavirus (RV) enfeksiyonundan korunmada hijyen koşullarının düzeltilmesi tek başına etkili değildir, korunmada etkili yol aşılamadır. Günümüzde, iki RV aşısı, monovalan RV aşısı (RV1, Rotarix, GlaxoSmithKline) ve pentavalan rotavirus aşısı (RV5, RotaTeq, Merck) tüm dünyada ruhsatlıdır, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2009'dan beri tüm ülkelerin aşı şemalarına eklenmesini önermektedir. Bu ruhsatlı iki RV aşısı uygulandığı orta ve yüksek gelirli ülkelerde ciddi RVGE ve hastaneye yatışları azaltmada etkili bulunmuştur. Ancak hastalık yükünün fazla olduğu düşük gelir düzeyli ülkelerde etkinliği daha düşüktür. Düşük gelirli ülkelerde, diğer oral aşıların etkinliğinin azaltıldığının düşünülmesi, maliyet ve aşının tedarik edilmesindeki zorluklar gibi nedenlerle yeni RV aşılara gereksinim duyulmaktadır. Bu yazıda ruhsatlı ve klinik çalışmaları devam eden ve bazıları lokal ruhsat alan yeni nesil RV aşıları hakkında son literatür gözden geçirilerek bilgi verilmiştir. (*J Pediatr Inf 2016; 10: 22-7*)

Anahtar kelimeler: Rotavirus, rotavirus aşısı, yeni nesil rotavirus aşıları

Received/Geliş Tarihi:
24.06.2015

Accepted/Kabul Tarihi:
28.09.2015

Correspondence Address

Yazışma Adresi:
Zümrüt Şahbudak Bal
E-mail:
z.sahbudak@gmail.com

©Copyright 2016 by Pediatric Infectious Diseases Society - Available online at www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2016
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği - Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/ced.2016.2142



Giriş

Rotavirus (RV) enfeksiyonu, beş yaş altı çocuklarda ishalin, özellikle hastane yatışı ve ölümlere neden olan ağır ishalin en önemli nedenidir (1). Rotavirus gastroenteriti (RVGE), özellikle 3-24 ay grubundaki küçük bebeklerde ishal, kusma

ve dehidratasyon ile ağır bir seyir gösterir ve hastane yatışlarına hatta ölüme sebep olabilir (2). Gelir düzeyi düşük ülkelerde yaşayan çocuklarda, RV enfeksiyonu malnutrisyon, ko-enfeksiyon ve sağlık bakım hizmetlerinin yetersiz olması gibi nedenlerle daha erken yaşlarda görülür ve klinik bulgular daha ağırdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 5 yaş altı ölümlerin %10'unun ishalleri hastalıklar-

dan olduğu, her yıl yaklaşık 801000 çocuğun ishal nedeniyle öldüğünü belirtmektedir (3). İshal beş yaş altı çocuk ölüm nedenleri arasında pnömoniden sonra 2. sırayı almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, ölümden sorumlu en önemli iki ajanın alt solunum yolları için pnömokok, ishal için ise RV'lar olduğunu bildirmektedir (4). İshal ölümlerinin yarısından RV sorumludur; 2008'de RV-ilişkili mortalite 453.000 ölüm/yıl ve 2011'de 197.000 ölüm/yıl bildirilmiştir (5, 6). RV ilişkili ölümlerin yarısından fazlası Hindistan, Nijerya, Pakistan, Etiyopya ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti gibi gelişmekte olan ülkelerde görülür, ölümlerin %20'si Hindistan'dadır (5). Bununla birlikte, RVGE sadece gelişmekte olan ülkelerin değil gelişmiş ülkelerin de önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde mortaliteye neden olmasa da önemli bir morbidite nedenidir, hastane yatışlarına ve ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (7). Tüm bu nedenlerle, RVGE korunulması gereken bir enfeksiyon hastalığıdır.

Akut gastroenteritlerden korunmada, anne sütü, el yıkama, oyuncakların dezenfeksiyonu gibi önlemlerin yeri yadsınmaz. Ancak, bakteriyel gastroenteritlerden korunmada önemli olan kişisel ve toplumsal hijyen kuralları RV enfeksiyonlarının önlenmesinde tek başına etkili değildir. RV, enfekte kişilerin dışkıсында yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Akut hastalık sırasında gaitanın her bir gramında 100 milyar kadar virus partikülü yayıldığı bilinmektedir. Dışkı yoluyla virus atılımı, hastalık gelişmeden önce başlar. İshal başlamadan önceki 2-3 günlük süre içerisinde dışkıda genellikle RV tespit edilir. Atılım, yaklaşık 10 gün devam eder, bulguların düzelmesinden sonra 2-3 gün daha sürer. RV, sadece fekal oral yolla, kontamine su ve gıdalarla değil temas ve damlacık yoluyla da yayılabilir. Bu nedenle diğer viral, bakteriyel ve paraziter gastroenteritlerden farklıdır, solunum virusları (RSV, influenza) gibi mevsimsel özellik gösterir.

Rotavirus, birçok kimyasal dezenfektana, sıcaklık değişimine dayanıklıdır. Kuru yüzeylerde 6 ile 60 gün canlı kaldığı tespit edilmiştir. RV'lar mevcut antiviral ilaçlarla inhibe edilememektedir. Tüm bu nedenlerle, korunması çok zor olan, kolaylıkla yayılabilen ve önemli hastalık yüküne sahip olan RV'lara bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması/önlenmesi ancak etkin ve güvenilir aşılarla mümkün olacaktır.

Güncel Rotavirus aşıları

Günümüzde, iki RV aşısı, monovalan RV aşısı (RV1, Rotarix, GlaxoSmithKline) ve pentavalan RV aşısı (RV5, RotaTeq, Merck) tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, her iki aşığı da onaylamış ve 2009 yılından itibaren tüm ülkelerin ulusal aşı programlarına eklenmesini önermiştir (8). Ancak bu iki aşının, düşük ve orta gelir düzey ülkelerde kullanımı ile güvenilirlik, etkinlik, serotip/suş kapsamı, tedarik ve temin, finansal

destek, endemik ülkelerdeki uzmanların hastalığa yeteri kadar önem vermemesi gibi kısıtlılıkları vardır.

Rotavirus aşısı çalışmaları, virusun 1973'de ilk kez Avustralya'nın Melbourne kentinde infant diyarelerinin en sık etkeni olarak tespit edilmesinden hemen sonra başlamıştır (9). İlk RV aşısı, sığır türü SmithKline-RIT tarafından üretilen RIT4237'tir. Bu aşı ile Finlandiya'da ciddi diyareye karşı %80 koruyuculuk bildirilmekle birlikte Afrika ve Latin Amerika'da yapılan çalışmalarda etkili bulunmaması nedeniyle üretimi durdurulmuştur. Sonrasında yine sığır türü WC3(P7[5]G6) ve maymun-kaynaklı MMU18006 aşılarda Philedelphia Çocuk Hastanesinde üretilmiştir, Venezuela'da MMU18006 ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada aşının koruyuculuğu %68 saptanmış olup aşı grubunda ciddi diyare gözlenmediği bildirilmiştir (10). Ancak bu aşılardan hiçbiri ruhsatlandırılmamıştır. Çin'de 2000-2001'de kuzu türü monovalan RV aşısı (LLR) lisans almıştır, canlı-attenüe bir aşı olup 2-36 ay çocuklara uygulanması ve yıllık booster dozları önerilmiştir, Çin'de o sene yaklaşık 10 milyon doz uygulandığı bildirilmektedir. Ancak, aşı faz 3 çalışmaları ile değerlendirilmemiştir, bir olgu-kontrol çalışması ile RV nedeni ile hastaneye yatan 838 çocuk değerlendirilmiş ve tek doz ile hastaneye yatış gerektiren RV enfeksiyonuna karşı %73 etkin saptandığı, yaş gruplarına göre 12-23 ay çocuklarda, 2-11 ay çocuklara göre koruyuculuğu daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (11).

Bu başarısız deneyimlere rağmen, çalışmalar sürdürülmüş ve RV'ların reassortman (melezleme, iki virusun bir hücreyi aynı anda enfekte etmesi sırasında bir gen segmentinin diğerine geçmesi) özelliği kullanılarak reassortant aşılarda geliştirilmiştir. İlk reassortant RV aşısı tetra-valan maymun-insan reassortant RV aşısıdır (RRV-TV, Rotashield, Wyeth-Lederle). Bu aşı, serotip 3 RRV (maymun rotavirus) ve G1, 2 ve 4 serotip proteinlerinin genlerini taşıyan reassortant aşıdır. Uygulamaya ilk başladığı yıllarda etkinliği %80-100 bulunmuştur, bu yüz güldürücü gelişmeye rağmen aşı uygulaması sonrası ilk 10 günde invajinasyon riskinin bilinmeyen bir mekanizmayla yaklaşık 25 kat arttığı ileri sürülmüş ve CDC (Central Disease Committee) uygulamaya girdikten 1 yıl sonra RV aşısı önerisini geri çekmiştir (12, 13). Ancak, daha sonra yapılan incelemeler, invajinasyon riskinin tahmin edilenden daha az olduğunu göstermiştir (14).

Pentavalan insan-sığır reassortant RV aşısı (RV5, RotaTeq), 5 canlı attenüe insan-sığır (WC-3) reassortant virus içerir. Aşıda bulunan insan yüzey proteinleri G1-G4 ve P1A[8]'dir. Aşının içerdiği 5 reassortant RV, son 20 yılda gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde izole edilen suşların %85'inden fazlasını kapsar (14). Dolayısıyla, RV5'te ılıman iklimlerde izole edilen RV suşlarının %85'inden fazlasında bulunan G1-4 ve P1A[8] antijenlerine yanıt tasarlanmıştır. Reassortant aşı insanda

hayvan suşu çoğalamadığından doğal olarak attenüedir, insan RV'larda bulunan G ve P serotipleri ile nötralizasyon sağlar. Koruyuculukta, serotip-spesifik nötralizan antikörlerin (homotipik immünite) önemli olduğu savına dayanır. RV5 oral yolla 3 doz uygulanır. İki doz arasında en az 4 hafta olması önerilir. Genelde önerilen aşı şeması 2, 4 ve 6. aylarda 3 doz şeklindedir (15).

Monovalan insan RV aşısı (RV1, Rotarix), G1P1A[8] suşunu içeren monovalan attenüe canlı RV aşısıdır. RV1'in orijinal suşu Cincinatti'de RV ile enfekte bir bebekten alınan 89-12 suşudur. Vahşi suş 12 defa pasajlanarak attenüe edilmiştir. RV1, korunmada homotipik antikör yanıtı kadar heterotipik antikör yanıtının da önemli olduğu savına dayanır. Tekrarlayan doğal enfeksiyonlar ardından çapraz korunma gelişmesi gözlemine, sığır ve maymun RV kökenli insan reassortant aşilar arasında çapraz korunma olduğunu gösteren bulguları temel almaktadır (16). Bu aşı, barsaklarda iyi replike olur ve doğal enfeksiyona benzer şekilde diğer serotiplere karşı çapraz koruma sağlar. Monovalan RV aşısı ile sadece homolog G1 enfeksiyonuna karşı değil, aynı zamanda ülkemizde de sık görülen G9 serotipi de dahil olmak üzere tüm RV serotiplerine karşı korunma sağlandığı gösterilmiştir (17, 18).

Rotavirus virulansı ve korunma mekanizmaları yapılan çok sayıda çalışma ve aşı adaylarında yapılan testlere rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. Aşı sonrası hem serumda hem de intestinal mukozada antikör oluşur. Serumda saptanan antikörlerin hastalıktan koruyuculuğu tartışmalıdır. Hayvan deneylerinde ve insanlarda antikörlerin pasif geçişi ile humoral immünitenin etkili olduğu gösterilmiştir. Oral verilen RV-spesifik antikörlerin, infantlarda pasif immünizasyon yoluyla hastalıkta iyileşme sağladığı, maymunlara verildiğinde enfeksiyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Doğal enfeksiyonla gelişen immünitede rol oynayan en önemli antijenler VP7 ve VP4'dür, ilk RV enfeksiyonu sonrası virusa karşı serumda homotipik nötralizan antikör oluşurken daha sonra gelişen enfeksiyonlar sonucu daha geniş heterotipik immün yanıt oluşur (19).

Çocuk ve erişkin çalışmalarında, IgA, IgG ve nötralizan antikör düzeyleri RV enfeksiyonuna karşı koyuculuk ile korele bulunmuştur (20). Deneysel hayvan çalışmalarında sitotoksik T lenfositlerin hastalıktan korunmada önemli olduğu saptanmıştır, ancak insanlarda etkisi bilinmemektedir. Bununla birlikte günümüzde ruhsatlı aşılar da aşı koruyuculuğu ile korelasyon bulunmamıştır. Aşı immünojenitesinde en önemli rol, anti-RV serum IgA oluşumudur, her ne kadar etkinliği ile korelasyon gösterilemese de bu konuda daha geniş çalışmaların yapılmasının gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bilimsel olarak güncel ruhsatlı aşılarla ilgili plasebo kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir, ancak etik düzenlemeler bu tür çalışmaları çoğu ülkede kısıtlamaktadır.

Rotavirus aşılarının koruyuculuğu etkinlik çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Yapılan etkinlik çalışmalarında RV aşılarının RVGE'ne karşı etkinliği, ciddi RVGE'ne karşı etkinliği, doktor-acil servis başvuruları ve hastane yatışları ve ölüme neden olabilen ciddi RVGE'ne karşı koruma sağlamasıdır. Bu nedenle, hastane yatışları ve ciddi RVGE'ne karşı etkinlik çalışmaları önem taşır. Zengin Avrupa, ve Kuzey Amerika ülkelerinde ve orta gelir grubundaki Güney Amerika ülkelerinde yapılan etkinlik çalışmaları, orta ve yüksek gelir grubundaki ülkelere RV aşılarının RVGE'ne, özellikle ciddi RVGE'ne karşı etkin ve güvenli koruma sağladığını göstermiştir (21). Bununla birlikte aşının gelişmekte olan ülkelere etkinliği, endüstrileşmiş ülkelere olduğu kadar yüksek değildir. Beş yaş altı çocuklarda ciddi ishal ve ölüm oranının yüksek olduğu Gana, Kenya ve Mali'de 2007-2009 yılları arasında 5468 infantta 2 ve 3 doz RV1 aşısı ile yapılan çalışmada ciddi RVGE görülme sıklığı plasebo verilen grupta %4,9, RV1 verilen grupta %1,9 bulunmuş ve RV1'in ciddi RVGE'ne etkinliği %49.5 olarak bildirilmiştir (22). Yine RV5 ile yapılan çalışmalarda, ciddi RVGE'den koruyuculuğu Afrika ülkelerinde (Gana, Kenya, Mali) %64,2, Asya ülkelerinde (Bangladeş) ise %51 olarak bildirilmiştir (23). Bu çalışmalar, RV aşılarının gelişmekte olan ülkelere etkinliğinin %90 gibi yüksek koruyuculuk oranları bildirilen endüstrileşmiş ülkelere daha az olduğunu göstermektedir. Ancak, RV aşıları gelişmekte olan ülkelere mortalite üzerine çok daha etkilidir. Örneğin Malawi'de etkinliği (%49,5) daha gelişmiş Güney Afrika'ya (%76,9) göre daha düşük olmasına rağmen, Güney Afrika'da 100 çocuk başına 4,2 ciddi RV atağını önlerken Malawi'de 6,7 atağı önlemektedir. Dolayısıyla RV aşı etkinliğini düşük gelirli ülkelere orta ve yüksek gelirli ülkelere göre daha düşük olmasına rağmen halk sağlığı üzerine etkileri daha anlamlıdır (24).

Özetle güncel kullanımda olan iki RV aşısı düşük ve orta gelir düzeyli ülkelere RV-ilişkili çocukluk çağını ölümlerini azaltmada etkilidir, ancak aşı ile bazı kısıtlılıklar yeni aşı çalışmalarını gündeme getirmiştir.

Yeni nesil rotavirus aşısı ile araştırma ve geliştirme çalışmaları

Hastalık yükünün fazla olduğu düşük ve orta gelir düzeyli ülkelere aşı maliyeti ve tedarik ile ilgili sorunlar yaşanması yeni RV aşı geliştirme gereksinimini arttırmıştır. Tüm dünyada yeni canlı-attenüe insan-sığır reassortant aşı veya neonatal suşların kullanıldığı aşı çalışmaları yapılmaktadır. Yeni RV aşıları ile ilgili faz çalışmaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yeni aşı çalışmalarına yönlendiren nedenler: hastalık yükünün fazla olduğu ülkelere istenen etkinliğin sağlanamaması ve muhtemelen diğer oral aşılarının etkinliğinin azaldığının düşünülmesidir. Ayrıca intestinal sistemi kolonize eden diğer virus ve bakterilerle etkileşimi, maternal antikörlerin (anne sütü veya transplasental geçen) virusu

Tablo 1. Aday RV aşılıarı, faz çalışmaları

Aşı Adı / Araştırmacı	Klinik Öncesi	Faz I	Faz II	Faz III
RotaVac, monovalan neonatal G9P(10), 116-E rotavirüs aşısı (Bharat Biotech, Hindistan)				Hindistan'da ruhsat aldı, etkinlik çalışmaları devam ediyor.
RV3_BB aşısı (Murdoch Children's Research Institute, Avustralya)			Faz II çalışmaları devam etmektedir.	
BRV Pentavalan rotavirüs aşısı (Serum Institute of India)				Etkinlik çalışmaları devam ediyor.
Tetralan G 1, 2, 3, 4 aşısı				
• ChengDu Institute of Biological Products (Çin)	X			
• Instituto Butantan (Brezilya)		X		
• Shanto Biotech, (Hindistan)		X		
Rotavin-IM G1P[8] (Vietnam)				Ruhsat aldığı bildirilmektedir.
Non-replike rotavirüs aşısı (NRRV)				
PATH ^x tarafından geliştirilen, P2-VP8 rekombinant subüniti		Yetişkinlerde yapılan faz I çalışmaları sonuçlanmıştır; çocuklarda ve infantlarda etkinlik çalışmaları devam etmektedir.		

x: Performance Assesment & Quality Improvement, rotavirus (RV)

nötrale etmesi, intestinal immün sistemin immatüritesi, infant intestinal mukozasının sırlarının bilinmemesi gibi nedenler düşünülmektedir.

Yeni aşı çalışmalarına iten diğer önemli bir neden ise maliyet ve aşının tedarik edilmesindeki mali zorluklardır. Güncel aşılıarın maliyeti, hastalık yükünün yüksek olduğu düşük ve orta gelir düzeyli ülkeler için yüksektir ve üretim düzeyi tüm çocukları kapsamamaktadır. Bu nedenlerle, hastalık yükü yüksek olan ülkeler için yeni aşı çalışmalarına umut bağlanmıştır.

Birçok çalışma, maternal antikoların aşı etkinliğini azalttığını göstermiştir, bu nedenle mevcut uygulamada aşılama en erken 6. haftadan itibaren başlamaktadır. Aşı türüne bağlı değişimle birlikte, aşı immünitesini azami seviyeye çıkarmak için en az iki veya üç doz aşı uygulaması önerilir. Oral polio virüs (OPV) aşısı ile birlikte uygulanması, aşı programlarına girişini kolaylaştırmıştır ancak iki aşının aynı anda uygulanmasının OPV aşı yanıtını azalttığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Bu nedenle, RV aşısının serotipler arasında çapraz koruyuculuk ile aşı immünojenitesini arttırmak, maternal antikolar ile etkileşimini azaltıp aşılamanın doğumdan itibaren başlatılması için çalışmalar devam etmektedir.

Güncel ruhsatlı aşılıar ile invajinasyon riski 1-2/100.000 gibi düşük olmasına rağmen hala endişeler devam etmekte ve RV aşısının ilk doz uygulama yaşı ile ilgili aşı politikasını etkilemektedir. Hastalık yükü yüksek olan birçok ülkede,

aşılamanın başlanmasında gecikmeler yaşanması nedeniyle ilk 15 haftada aşılamanıyayan çocuklarda RV-ilişki ölümlerin engellenmesi için önemli bir fırsatın kaçırılmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte DSÖ, hastalık yükünün ve RV-ilişki mortalitenin yüksek olduğu ülkelerde bu kısıtlamanın göz ardı edilebileceğini belirtmektedir. Bu nedenle yeni aşı çalışmaları ile hedeflenen aşılama için yaş sınırlamasının önemli olmadığı, özellikle düşük gelir düzeyli, hastalık yükünün yüksek olduğu ülkeler için daha uygun olan aşılıarının geliştirilmesi önerilmektedir.

Neonatal dönemde RV enfeksiyonunun asemptomatik veya daha hafif geçirilmesi, yeni aşı çalışmalarında neonatal suşların araştırılmasına neden olmuştur. Neonatal suşların kullanıldığı iki aşı geliştirilmiş, bunlardan biri [Bharat Biotech International Limited (BBIL)'in Performance Assesment & Quality Improvement (PATH)'ın desteğiyle geliştirdiği monovalan neonatal G9P(10), 116E suşunu içeren aşı] Hindistan'da ruhsat almıştır. Hindistan Biyoteknoloji Enstitüsü, çok sayıda akademisyenin ve BBIL'nin birlikte yaptığı çalışmada, 116-E RV aşısı yapılan 4352 infantta %1,6 ciddi gastroenterit atağı, 2360 plasebo alan infantta %3,2 ciddi gastroenterit atağı gelişmiştir; aşının ilk yılda ciddi gastroenteriti %56 oranında azalttığı gösterilmiştir (25). Bu aşı Hindistan'da Rotavac adıyla ruhsat almıştır. Aşının maliyetinin 1 Amerikan doları civarında olduğu ve aşının adım adım tüm dünyada kullanılmaya başlayacağı bildirilmektedir.

Diğer neonatal aşısı (P[6]G3 suşunu içeren RV3 aşısı) Avustralya'da geliştirilmiş olup etkili ve iyi tolere edildiği bildirilmekle birlikte immünojenisitesi düşük bulunması nedeniyle formülü değiştirilerek daha fazla antijen eklenmiştir. Faz 1 ve 2 çalışmalarında aşının güvenli ve immünojenisitesi yüksek bulunmuştur, halen faz 2b çalışmaları devam etmektedir. Diğer insan RV aşısı suşu, Rotavin-IM G1P[8] Vietnam'da geliştirilmiş ve ruhsat almıştır.

Multivalan reassortant aşısı çalışmaları sığır suşları ile insan suşlarının melezleştirilmesi ile geliştirilmektedir. Hindistan'da geliştirilen beş bileşenli sığır-insan reassortant aşısı; BRV_Hu (pentavalan G1-4 ve G9)'dır ve halen PATH işbirliği ile Hindistan'ın birçok bölgesinde faz 3 çalışmaları devam etmektedir (26). Diğer sığır reassortantının kullanıldığı tetravalan G1, 2, 3 ve 4 aşılı, ulusal sağlık enstitüleri Brezilya'da (Instituto Butantan), Hindistan (Shanta Biotech) ve Çin'de (ChengDu Institute of Biological Products) tarafından ruhsatlandırılmıştır. Bu aşısı ile Finlandiya'da yapılan etkinlik çalışmasında, yüksek etkinlik, immünojenik ve non-reaktojenik olduğu gösterilmiştir.

Hastalık yükü fazla olan ülkelerde oral aşının etkinliğinin istenen düzeyde olmaması nedeniyle çok sayıda ülkede akademik ve devlet destekli organizasyonlar (PATH, gibi) parenteral uygulanacak RV aşısı üzerinde çalışmaktadır. Aşısı çalışmaları inaktive RV suşlarını içeren veya RV proteinlerinin subünitlerini içeren aşısı üretimi üzerinedir. En ilgi çeken üç aşısı adayı; 3 veya 2 katmanlı virus benzeri partikül (VLP_v); inaktive RV partikülleri ve rekombinant subünit proteinleridir. DSÖ Avrupa Bölge Ofisinin Hastanelerde Kalite Geliştirme için PATH Organizasyonu, nötralizan epitopun çoğunun yer aldığı, tetanoz toksininin P2 epitopuna bağlanarak immünojenisitesini arttıran dış membran kapsidi VP4'ün subüniti VP8'in *E. coli*'de eksprese olması ile oluşan kimerik aşısı proteini geliştirmiştir. P2-VP8 aşısı, erişkinlerde yapılan güvenlik çalışmalarında güvenli, iyi tolere edilebilir olduğu ve belirgin nötralizan antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (27). İnfantlarda devam eden çalışmalarda immünojenisitesi gösterilirse, yeni etkinlik çalışmalarına yol gösterici olacaktır.

Özet olarak, DSÖ, CDC, ESPID (European Society of Pediatric Infectious Disease), AAP (American Academy of Pediatrics) gibi birçok bilimsel kuruluş dünyadaki tüm ülkelerde RV aşısının rutin aşısı şemalarına eklenmesini önermektedir. Aşısı önerilerinde her iki güncel RV1 ve RV5 arasında etkinlik ve koruyuculuk açısından belirgin bir fark olmadığı ve her iki aşının da güvenilir olduğu, RV aşılı ile invazyon dahil ciddi yan etkilerde artış olmadığı bildirilmektedir (28). Yeni nesil RV aşısı ile aşının etkinliğinin artırılması yanında, en önemli maliyetin düşürülmesi, böylece RV aşısının düşük gelir düzeyli ülkeler için daha ucuz ve kolay ulaşılabılır olmasının sağlanmasıdır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Z.K., Z.Ş.B.; Design - Z.Ş.B., Z.K.; Supervision - Z.K., Z.Ş.B.; Materials Z.K., Z.Ş.B.; Data Collection and/or Processing - Z.K., Z.Ş.B.; Analysis and/or Interpretation - Z.K., Z.Ş.B.; Literature Review - Z.Ş.B., Z.K.; Writing - Z.Ş.B., Z.K.; Critical Review - Z.K.; Other - Z.K., Z.Ş.B.

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 - Z.K., Z.Ş.B.; Tasarım - Z.Ş.B., Z.K.; Denetleme - Z.K., Z.Ş.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Z.K., Z.Ş.B.; Analiz ve/veya Yorum - Z.K., Z.Ş.B.; Literatür Taraması - Z.K., Z.Ş.B.; Yazıyı Yazan - Z.K., Z.Ş.B.; Eleştirel İnceleme - Z.K.; Diğer - Z.K., Z.Ş.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

1. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, (eds). Fields Virology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1787-833.
2. 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. [\[CrossRef\]](#)
3. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151-61. [\[CrossRef\]](#)
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71. [\[CrossRef\]](#)
5. 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. [\[CrossRef\]](#)
6. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e72788. [\[CrossRef\]](#)

7. Lepage P. Rotavirus: Evidence for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-2. [\[CrossRef\]](#)
8. WHO. Rotavirus vaccines. WHO position paper - January 2013. *Weekly Epidemiological Record*, 2013; 88: 49-64.
9. 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. [\[CrossRef\]](#)
10. Flores J, Perez-Schael I, Gonzalez M, et al. Protection against severe rotavirus diarrhoea by rhesus rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *Lancet* 1987; 1: 882-4. [\[CrossRef\]](#)
11. 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: 8756-61. [\[CrossRef\]](#)
12. Rennels MB, Glass RI, Dennehy PH, et al. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines-report of the National Multicenter Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 1996; 97: 7-13.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 5; 48: 1007.
14. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(Suppl 1): 42-7. [\[CrossRef\]](#)
15. AAP. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2007; 119: 171-82. [\[CrossRef\]](#)
16. 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. [\[CrossRef\]](#)
17. Ward RL, Bernstein DI. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *J Infect Dis* 1994; 169: 900-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Velázquez 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: 1602-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Chiba S, Yokoyama T, Nakata S, et al. Protective effect of naturally acquired homotypic and heterotypic rotavirus antibodies. *Lancet* 1986; 2: 417-21. [\[CrossRef\]](#)
20. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1351-61. [\[CrossRef\]](#)
21. Soares-Weiser K, Maclehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 5: CD008521. [\[CrossRef\]](#)
22. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 606-14. [\[CrossRef\]](#)
23. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 615-23. [\[CrossRef\]](#)
24. Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD008521. [\[CrossRef\]](#)
25. Chandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, et al. Efficacy of monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 2136-43. [\[CrossRef\]](#)
26. Zade JK, Kulkarni PS, Desai SA, Sabale RN, Naik SP, Dhare RM. Bovine rotavirus pentavalent vaccine development in India. *Vaccine* 2014; 32: A124-8. [\[CrossRef\]](#)
27. Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD008521. [\[CrossRef\]](#)
28. Fix, A, Harrow, C, McNeal M, et al. Safety and immunogenicity of a parenterally administered rotavirus VP8 subunit vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2015; 33: 3766-72. [\[CrossRef\]](#)