



Yenidoğanlarda ve Bebeklerde Rotavirüs Aşılması ile İntusepsiyon Riski Arasındaki İlişki: Sistemik Derleme ve Meta-analiz

Lu HL, Ding Y, Goyal H, Xu HG. Association Between Rotavirus Vaccination and Risk of Intussusception Among Neonates and Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2(10): e1912458.

Gülşen Akkoç¹ (iD)

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Önem: Yenidoğan ve bebeklerde intusepsiyon gelişimi ile rota virüs aşılması arasındaki ilişkiyi araştıran çoklu randomize klinik çalışmalardan ortaya çıkan sonuçlar tartışmalıdır.

Amaç: Rota virüs aşılması ile intusepsiyon riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.

Veri kaynakları: Bu sistemik derleme ve meta-analiz için, PubMed, Web of Science, Cochrane kütüphanesi ve Embase veri tabanları, 1 Ocak 1999'dan 31 Aralık 2018 tarihine kadar dil kısıtlaması olmadan tarandı. Arama terimleri rota virüs veya RV (rota virüs aşısı) veya HRV (insan rota virüs aşısı), aşı 'vaccin'* ve intusepsiyondu.

Çalışma seçimi: Yenidoğan ve bebeklerde plasebo grubu ile aşılama sonrası intusepsiyon riskini karşılaştıran randomize klinik çalışmalar dahil edildi.

Veri çıkarımı ve sentez: Verileri birleştirmek için sabit etkiler modeli kullanıldı. İstatistiksel heterojenite Q testi ve I² istatistiği ile değerlendirildi; rölatif risk (RR), risk farkı (RF) ve %95 GA Mantel-Haenszel metodu kullanılarak hesaplandı.

Başlıca çıkarımlar ve ölçümler: Başlıca çıkarım analizde yer alan intusepsiyon tanısıydı. Aşılama sonrası 31 gün, 1

yıl ve 2 yıl içinde intusepsiyon riski için birleştirilmiş ve subtotal RR, RF ve %95 GA sonuçları tahmin edildi.

Bulgular: Bu meta-analize, 4 kıtadaki 33 ülkeden 200.594 katılımcıyı (aşı yapılan 104.647 olgu ve plasebo verilen 95.947 olgu) içeren toplam 25 randomize klinik çalışma dahil edildi. Rota virüs aşılama sonrası 31 gün içinde 20 kesin intusepsiyon olgusu, bunların 11 (%55)'i aşı grubunda ve 9 (%45)'u ise plasebo grubunda [RF, 10.000 bebekte 0.17 (%95 GA, -1.16 ila 1.50 10.000 bebekte), p= 0.80; RR, 1,14 (%95 GA, 0.49 ila 2.64), p= 0.77] olmak üzere tanı almıştır. Bir yıl içinde yetmiş dört olgu, aşı grubunda 37 (%50) olgu ve plasebo grubunda 37 (%50) olgu [RF, 10.000 bebekte -0.65 (%95 GA, -2.68 ila 1.39 10.000 bebekte), p= 0.53; RR, 0.84 (%95 GA, 0.53 ila 1.32), p= 0.45] olmak üzere bildirilmiştir. Elli dokuz olgu 2 yıl içinde aşı grubunda 29 olgu (%49) ve plasebo grubunda 30 olgu (%51) [RF, 10 000 bebekte -0,48 (%95 GA, -3.64 ila 2.69 10.000 bebekte), p= 0.77; RR, 0.91 (%95 GA, 0.55 ila 1.52), p= 0.73] olmak üzere bildirilmiştir.

Sonuç ve ilişki: Bu sistemik derlemenin ve meta-analiz sonuçları, tek bileşenli, beş bileşenli, tek bileşenli insan-sığır, beş bileşenli oral sığır ve insan yenidoğan rota virüs aşıla-

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Gülşen Akkoç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-mail: agulsenakkoc@gmail.com

Geliş Tarihi: 13.11.2019

Kabul Tarihi: 19.11.2019

masının, yenidoğan veya bebeklerde artmış intusepsiyon riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Anahtar Noktalar

Soru: Rota virüs aşılması ile intusepsiyon riski arasındaki ilişki nedir?

Bulgular: Dört kıtadaki 33 ülkeden toplam 200.594 katılımcı (104.647 aşı yapılan ve 95.947 plasebo verilen) dâhil olduğu 25 randomize klinik çalışmanın incelendiği bu sistematik derleme ve meta-analizinde tek bileşenli, beş bileşenli, tek bileşenli insan-sığır, beş bileşenli oral sığır ve insan yenidoğan rota virüs aşılmasının, aşılama sonrakı 2 yıla kadar plaseboya kıyasla artmış bir intusepsiyon riski ile ilişkili saptanmıştır.

Anlam: Bulgular göstermektedir ki, rota virüs aşılması yenidoğan ve bebeklerde aşılama sonrakı 2 yıla kadar artmış bir intusepsiyon riski ile ilişkili değildir.

GİRİŞ

Aşılar bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Rota virüs (RV) aşılması, bebekler ve küçük çocuklarda RV'ye bağlı gastroenterit sıklık ve şiddetini ve hastalığa bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Bazı klinik çalışmalardan elde edilen veriler ile aşılama sonrakı bir yıllık takip içinde RV gastroenteritini önlenmede RV aşılmasının etkinliğinin %36 ila %96'ya ulaştığı gösterilmesine rağmen Aşı Güvenliği Küresel Danışma Komitesi, RV aşılmasının kullanımının, artmış intusepsiyon riski ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Aşının etkinliği, intusepsiyonun bu küçük potansiyel riskinden daha ağır bastığı halde, Aşı Güvenliği Küresel Danışma Komitesi, RV aşılmasının uzun vadeli yararının ve güvenliğinin tümüyle değerlendirilmesini sağlamak için aktif sürveysan performansı önermiştir.

RV aşılmasının etkinliği ve güvenliğine ilişkin randomize klinik çalışmalardan (RKÇ) elde edilen veriler intusepsiyon insidansı konusunda çelişkili kanıtlar göstermektedir. İntusepsiyon insidans farkı ile ilgili RKÇ'lerdeki değişken veriler, bu çalışmalarda kullanılmış yaş, cinsiyet, katılımcıların bulunduğu bölgenin coğrafi özelliği ve nüfus dağılımı ve kullanılan farklı RV aşı tipleri gibi çok sayıda değişkene atfedilebilir. Ancak, intusepsiyon gelişiminin ayrı riskinin arkasındaki nedenler hala net değildir. Bu nedenle, RV aşılmasından sonra intusepsiyon gelişme riskini daha fazla değerlendirmek için yayınlanmış RKÇ'lerin sistematik derlemesini ve meta-analizini yaptık.

YÖNTEM

Bu sistematik derleme ve meta-analiz, Cochrane Collaboration Group (9) ve Sistematik İncelemeler ve Meta-analizler için Tercih Edilen Raporlama Öğelerini ("Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses" PRISMA) raporlama ilkelerini takip etti.

Literatür Taraması ve Çalışma Seçimi

PubMed, Web of Science, Cochrane kütüphanesi ve Embase veri tabanları 1 Ocak 1999-31 Aralık 2018 tarihleri arasında, dil kısıtlaması yapılmaksızın tarandı. Arama grupları ([rota virüs veya RV (rota virüs) veya HRV (insan rota virüs aşısı)] ve aşı 'vaccin*') ve (intusepsiyon veya intestinal invajinasyon veya indignasyon veya invajinasyon intextinorum) ve (Clinical Trial [PTyp] ve (1999/01/01[PDat]: 2018/12/31[PDat]) idi. Ek olarak, uygun makaleler için ilgili makalelerin kaynakçaları tarandı.

Bu meta-analiz RV aşılması ile intusepsiyon riski arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Analize sadece yenidoğan ve bebeklerdeki aşı ve plasebo grupları arasında intusepsiyon riskini karşılaştıran RKÇ'lar dâhil edilmiştir. Diğer dahil etme kriterleri aşağıdakilerini içermektedir: (1) tek bileşenli (RV1) (Rotarix; GlaxoSmithKline), beş bileşenli (RV5) (RotaTaq; Merck & Co, Inc), tek bileşenli insan-sığır (116E) (Rotavac; Bharat Biotech), oral sığır (BRV-PV) (Rotasiil; Hindistan Serum Enstitüsü) ve insan yenidoğan (RV3-BB) aşılardan herhangi biri; (2) en az 100 katılımcıdan oluşan bir örneklem büyüklüğü ve (3) intusepsiyon insidansı hakkındaki veriler. Dışlama kriterleri (1) intusepsiyon hakkındaki hiçbir veri olmaması; (2) plasebo grubunun olmaması; (3) ABD Bağışıklama Danışma Komitesi artık yüksek intusepsiyon riski nedeniyle kullanılmasını önermediği dört bileşenli insan reasortant rota virüs aşısının (RRV-TV) (Rotashield; Wyeth Laboratories Inc) kullanımı ve (4) tekrar yayınlarıdır.

Veri Toplama ve Çıkarım

Veriler standart bir veri çıkarım formu kullanılarak elde edildi. Toplanan bilgiler çalışma başlığı, yazarlar, yayın yılı, çalışma süresi, faz ve RKÇ kayıt numarası, şehir, ülke, kıta, cinsiyet, ağırlık, aşı tipi, aşılama zamanı, aşı veya plasebo grubundaki örnek büyüklüğü, intusepsiyon vakalarının sayısı, aşının uygulanması ile intusepsiyon tanısı arasındaki gün sayısı, risk tahmini veya veri kullanılarak hesaplanan risk tahmini ve %95 GA veya veri kullanılarak hesaplanan %95 GA'yı içermektedir.

İstatistiksel Analiz

RV aşılama ve intusepsiyon arasındaki ilişki, birleştirilmiş rölatif risk (RR), 3 farklı takip periyodunun risk farkı (RF) ve %95 GA sonuçları Mantel-Haenszel metodu kullanılarak hesaplandı. Bulguları doğru ve nesnel bir şekilde yansıtmak için RR ve RF hesapladık. Tanımsız RR'ler (yani, RR sıfır veya sonsuz) istatistiksel hesaplamalara dâhil edilmedi, ancak RF hesaplamasına dâhil edildi. RV1 ve RV5 için ayrı analizler yapıldı. 116E, BRV-PV ve RV3-BB aşıları sadece lokal olarak kullanıldığından ve daha az sayıda ilgili çalışma yapıldığından, bu 3 aşı analiz için tek gruba birleştirildi. Q testi ve I² istatistik indeksi farklı çalışmalar arasındaki heterojenitenin derecesini değerlendirmek için kullanılmıştır: düşük (< %25), orta (%26-%50) ve yüksek (%51-%75). Sonuçlar, heterojenite testinin istatistiksel

sonuçlarına bağlı olarak sabit veya rastgele etki modeli kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılığı belirtmek için 2 taraflı $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma Taraması

Toplam 25 RKÇ dahil edilme kriterlerini karşıladı. İlk araştırma ile dört veri tabanından 196 çalışma üretildi. PubMed'den 33, Web of Science'dan 49, Cochrane kütüphanesinden 59 ve Embase'den 55 çalışma vardı. Başlık ve özetlerin taranmasından sonra, tekrarlar nedeniyle 115 çalışma kaldırılmıştır. Kalan 81 çalışmanın tam metinleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Referans listeleri veya bu makalelerle ilişkili yayınlar da uygunluk kriterlerine göre tarandı; 58 çalışma dışlandı ve referanslar aracılığıyla iki çalışma yeni tespit edildi.

Çalışma Özellikleri

Tablo 1'de gösterildiği gibi, 200.594 katılımcıyı (104.647 aşı yapılan ve 95.947 plasebo verilen) içeren 4 kıtadaki 33 ülkeden toplam 25 RKÇ nihayet bu sistematik derleme ve meta-analize dahil edildi. RV1 aşısı üzerine 11 çalışma, RV5 aşısı üzerine 10 çalışma, BRV-PV aşısı üzerine 2 çalışma ve 116E ve RV3-BB aşıları üzerine bir çalışma mevcut idi. Çoğu RKÇ aşılama sonrası 31 güne kadar intusepsiyon olgusu bildirmişti.

Çalışma Kalitesi

Çalışmaların kalite değerlendirmesi, önyargı riskini değerlendiren Cochrane işbirliği gereğine göre yapılmıştır (9). Yirmi beş RKÇ'nin 19'u yüksek, 6'sı orta kalitede idi.

META-ANALİZ

Rota Virüs Aşılama Sonrası 31 Gün İçindeki İntusepsiyon Riski

Tablo 2 ve Şekil 1'de gösterildiği gibi, herhangi bir RV aşılama sonrası 31 gün içinde aşı grubunda 11 olgu (%55) ve plasebo grubunda 9 olgu (%45) olmak üzere toplam 20 intusepsiyon olgusu tanı almıştır. Aşılama sonrası 31 gün içinde intusepsiyon riskini rapor eden 4 çalışmada intusepsiyon RR 0.85 ile 3.15 arasında değişmekte ve çalışmalar arasında heterojenite düşük ($Q = 0.78$; $p = 0.85$; $I^2 = \%0$) idi. İntusepsiyon RF 10.000 bebekte -0.32 ile 10.000 bebek 15.11 arasında değişmekte ve heterojenite de çok düşüktü ($Q = 1.01$; $p > 0.99$; $I^2 = \%0$) (Tablo 2) idi. Birleştirilmiş etkiler sabit etki modeli (SEM) kullanılarak hesaplandı. SEM ile 31 gün içindeki genel tahmini intusepsiyon RR 1.14 idi (%95 GA, 0.49-2.64; $p = 0.77$). SEM ile her dozdan sonraki 31 gün içinde genel tahmini intusepsiyon RF her 10.000 bebekte 0.17 (%95 GA, 10.000 bebekte -1.16 ila 1.50; $p = 0.80$) idi.

RV1 aşılama sonrası 31 gün içinde 14 intusepsiyon olgusu [aşı grubunda 7 olgu (%50) ve plasebo grubunda 7 olgu (%50)] tanı almıştır. SEM ile her RV1 dozundan sonraki 31 gün

içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RR 0.91 (%95 GA, 0.33-2.55; $p = 0.86$) idi. SEM ile her bir dozdan sonraki 31 gün içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RF, her 10.000 bebekte -0.08 (%95 GA, 10.000 bebekte -2.22 ila 10.6 arasında; $p = 0.94$) idi.

RV5 aşılama sonrası 31 gün içinde altı intusepsiyon olgusu [aşı grubunda 4 olgu (%66) ve plasebo grubunda 2 olgu (%33)] tanı almıştır. SEM ile her RV5 dozundan sonraki 31 gün içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RR 1.82 (%95 GA, 0.39-8.53; $p = 0.45$) idi. SEM ile her bir RV5 dozundan sonraki 31 gün içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RF 10.000 bebekte 0.48 (%95 GA, 10.000 bebekte -1.32 ila 2.27; $p = 0.60$) idi.

Aşılama Sonrası 1 Yıl İçinde İntusepsiyon Riski

Tablo 2 ve Şekil 1'de gösterildiği gibi, herhangi bir RV aşılama sonrası 1 yıl içinde kesin 74 intusepsiyon olgusu [her iki grupta 37 olgu (%50)] tanı almıştır. Bir yıl içinde intusepsiyon sonucu bildiren 10 çalışmada intusepsiyon RR 0.33 ile 5.01 arasında değişmekte ve çalışmalar arasında heterojenite düşüktü ($Q = 3.56$; $p = 0.94$; $I^2 = \%0$) idi. İntusepsiyon RF 10.000 bebekte -9.82 ile 9.93 arasında değişmekteydi ve heterojenite düşük ($Q = 4.57$; $p > 0.99$; $I^2 = \%0$) idi. SEM ile RV aşılama sonrası 1 yıl içindeki genel tahmini intusepsiyon RR 0.84 (%95 GA, 0.53-1.32; $p = 0.45$) idi. SEM ile her RV dozundan sonraki 1 yıl içindeki genel tahmini intusepsiyon RF, her 10.000 bebekte -0.65 (%95 GA, 10.000 bebekte -2.68 ila 1.39; $p = 0.53$) idi.

Otuz beş kesin intusepsiyon olgusu RV1 aşılama sonrası 1 yıl içinde tanı almıştır [aşı grubunda 16 olgu (%46) ve plasebo grubunda 19 olgu (%54)]. SEM ile RV1'in her bir dozundan sonraki 1 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RR 0.70 (%95 GA, 0.36-1.36; $p = 0.29$) idi. SEM ile her bir dozdan sonraki 1 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RF, 10.000 bebekte -1.40 (%95 GA, 10.000 bebekte -4.38 ila 1.59; $p = 0.36$) idi.

Otuz intusepsiyon olgusu RV5 aşılama sonrası 1 yıl içinde tespit edildi [aşı grubunda 14 olgu (%47) ve plasebo grubunda 16 olgu (%53)]. SEM ile her dozdan sonraki 1 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RR 0.88 (%95 GA, 0.44-1.77; $p = 0.72$) idi. SEM ile her bir dozdan sonraki 1 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RF, her 10.000 bebekte -0.48 (%95 GA, 10.000 bebekte -3.33 ila 2.36; $p = 0.74$) idi.

Dokuz intusepsiyon olgusu 116E ve RV3-BB aşılama sonrası 1 yıl içerisinde tanı aldı [aşı grubunda 7 olgu (%78) ve plasebo grubunda 2 olgu (%22)]. SEM ile bu aşılama sonrası 1 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RR 1.50 (%95 GA, 0.36-6.28; $p = 0.58$) idi. SEM ile her dozdan sonraki 1 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RF, her 10.000 bebekte 3.46 (%95 GA, 10.000 bebekte -6.55 ila 13.47; $p = 0.50$) idi.

Tablo 1. Dahil edilen randomize klinik çalışmaların özellikleri

Kaynak	Ülke veya bölge	Aşı	Çalışma dönemi	Klinik çalışma fazı	Kayıt numarası	Sıra no	İlk doz yaşı	Katılımcı sayısı	
								Aşı grubu	Plasebo grubu
Dennehy ve arkadaşları, 2005	ABD ve Kanada	RV1	Aralık 2000-Eylül 2001	2	VB	2	5-15 hafta	209	108
Kawamura ve arkadaşları, 2011	Japonya	RV1	Haziran 2007-Aralık 2009	3	NCT00480324	1	7.7 (2.01) hafta ^a	507	257
Li ve arkadaşları, 2014	Çin	RV1	Ağustos 2010-Aralık 2010	3	NCT01171963	1	VB	1666	1667
Mahdi ve arkadaşları, 2010	Güney Afrika ve Malavi	RV1	2005-2007	VB	NCT00241644	1	VB	3298	1641
Phua ve arkadaşları, 2009	Çin ve Singapur	RV1	Aralık 2003-Ağustos 2005	3	NCT00329745	1	VB	5359	5349
Ruiz-Palacios ve arkadaşları, 2006	Latin Amerika (11 ülke) ve Finlandiya	RV1	Ağustos 2003-Mart 2004	3	NCT00139347 ve NCT00263666	1	2-4 ay	31673	31552
Salinas ve arkadaşları, 2005	Latin Amerika (3 ülke)	RV1	Mayıs 2001-Nisan 2003	VB	VB	3	8.3 hafta ^a	540	537
Steele ve arkadaşları, 2010	Güney Afrika	RV1	Eylül 2003-Ekim 2004	2	NCT00383903, eTrack 444563/013	2	5-10 hafta	190	96
Tregnağhi ve arkadaşları, 2011	Latin Amerika (6 ülke)	RV1	Aralık 2003-Mart 2007	3	NCT00139347	1	VB	4376	2192
Vesikari ve arkadaşları, 2004	Finlandiya	RV1	Ağustos 2000-Kasım 2000	VB	VB	1	6-12 hafta	270	135
Vesikari ve arkadaşları, 2007	Avrupa (6 ülke)	RV1	Eylül 2004-Şubat 2005	3b	NCT00140686, eTrack102247	1	6-14 hafta	2646	1348
Armah ve arkadaşları, 2010	Gana, Kenya ve Mali	RV5	Nisan 2007-Mayıs 2009	VB	NCT00362648	1	VB	2733	2735
Chang ve arkadaşları, 2009	Çin	RV5	Nisan 2003-Haziran 2004	3	VB	1	6-12 hafta	95	93
Grant ve arkadaşları, 2012	ABD	RV5	Mart 2002-Ekim 2003	VB	VB	1	VB	512	494
Iwata ve arkadaşları, 2013	Japonya	RV5	Ağustos 2008-Ağustos 2009	VB	NCT00718237	1	6-12 hafta	380	381
Kim ve arkadaşları, 2008	Güney Kore	RV5	Ağustos 2005-Haziran 2006	3	VB	1	9 hafta ^b	115	63

Tablo 1. Dahil edilen randomize klinik çalışmaların özellikleri (devamı)

Kaynak	Ülke veya bölge	Aşı	Çalışma dönemi	Klinik çalışma fazı	Kayıt numarası	Sıra no	İlk doz yaşı	Katılımcı sayısı	
								Aşı grubu	Plasebo grubu
Mo ve arkadaşları, 2017	Çin	RV5	Mayıs 2014-Ekim 2014	VB	NCT02062385	1	6-12 hafta	2015	2019
Rodriguez ve arkadaşları, 2007	11 Ülke	RV5	2001-2005	VB	VB	1	6-12 hafta	662	696
Vesikari ve arkadaşları, 2006	Finlandiya	RV5	1998-2001	2	VB	3	2-8 ay	323	322
Vesikari ve arkadaşları, 2006	11 Ülke, ABD ve Finlandiya dahil	RV5	2001-2004	3	NCT00090233	1	9.8 (1.4) hafta ^a	34644	34630
Zaman ve arkadaşları, 2010	Bangladeş ve Vietnam	RV5	Mart 2007-Mart 2009, Eylül 2007-Mart 2007	VB	NCT00362648	1	8.9 (1.5) hafta ^a	1018	1018
Bhandari ve arkadaşları, 2014	Hindistan	116E	Mart 2011-Kasım 2012	VB	NCT01305109	1	6.8 hafta ^a	4532	2267
Isanaka ve arkadaşları, 2017	Nijerya	BRV-PV	Ağustos 2014-Kasım 2015	3	NCT02145000	1	6-8 hafta	2044	2047
Kulkarni ve arkadaşları, 2017	Hindistan	BRV-PV	2014-2016	3	NCT02133690	1	48.2 (4.1) gün ^a	3749	3751
Bines ve arkadaşları, 2018	Endonezya	RV3-BB	Ocak 2013-Haziran 2016	VB	ACTRN12612001282875	1	0-5 gün ve 8-10 hafta hafta	1091	549

Kısaltmalar: BRV-PV, beş bileşenli oral sıgır rota virüs aşısı (Rotasiil); VB, veri bulunamadı; RV1, bileşenli rota virüs aşısı (Rotarix); RV3-BB, insan yenidoğan rota virüs aşısı; RV5, beş bileşenli rota virüs aşısı (Rotateq); 116E, tek bileşenli insan-sıgır rota virüs aşısı (Rotavac).

^a Veriler ortalama veya ortalama (SD) olarak sunulmuştur.

^b Veriler ortanca olarak sunulmuştur.

Aşılama Sonrası 2 Yıl İçinde İntusepsiyon Riski

Tablo 2 ve Şekil 1'de gösterildiği gibi, RV aşılmasından sonra 2 yıl içinde çıkarım bildiri olan 5 çalışmada toplam 59 intusepsiyon olgusu [aşı grubunda 29 olgu (%49) ve plasebo grubunda 30 olgu (%51)] tanı almıştır. Bu çalışmalarda intusepsiyon RR minimum 0.67 ile maksimum 2.00 arasında değişmekte ve heterojenite düşük ($Q= 2.46$; $p= 0.65$; $I^2= \%0$) idi. İntusepsiyon RF 10.000 bebekte -2.66 ile 9.17 arasında değişmekte ve heterojenite de düşük ($Q= 2.52$; $p= 0.93$; $I^2= \%0$) idi. SEM ile aşılama sonrası 2 yıl içindeki genel tahmini intusepsiyon RR 0.91 (%95 GA, 0.55-1.52; $P= 0.73$) idi. SEM ile her dozdan sonraki 2 yıl içindeki genel tahmini intusepsiyon RF 10.000 bebekte -0.48 (%95 GA, 10.000 bebekte -3.64 ila 2.69; $p= 0.77$) idi.

On beş kesin intusepsiyon olgusu RV1 aşılmasından sonraki 2 yıl içinde tanı almıştır [aşı grubunda 10 olgu (%67) ve plasebo grubunda 5 olgu (%33)]. SEM ile RV1'in her bir dozundan

sonraki iki yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RR 1.75 (%95 GA, 0.61-5.08; $p= 0.30$) idi. SEM ile her bir dozdan sonraki iki yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RF, 10.000 bebekte 5.48 (%95 GA, 10.000 bebekte -5.14 ila 16.11; $p= 0.31$) idi.

Otuz kesin intusepsiyon olgusu RV5 aşılmasından sonraki 2 yıl içinde tanı almıştır [aşı grubunda 12 olgu (%40) ve plasebo grubunda 18 olgu (%60)]. SEM ile her RV5 dozundan sonraki 2 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RF, 10.000 bebekte -1,72 (%95 GA, 10.000 bebekte -4.84 ila 1.40; $p= 0.28$) idi.

On dört kesin intusepsiyon olgusu BRV-PV ve RV3-BB aşılmasından sonraki 2 yıl içinde tanı almıştır [aşı grubunda 7 olgu (%50) ve plasebo grubunda 7 olgu (%50)]. SEM ile her BRV-PV ve RV3-BB aşısı dozundan sonraki 2 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RR 0.91 (%95 GA, 0.33-2.55; $p= 0.86$) idi. SEM ile her dozdan sonraki 2 yıl içindeki subtotal tahmini intusepsiyon RF 10.000 bebekte -0.50 (%95 GA, 10.000 bebekte -12.34 ila 11.34; $p= 0.93$).

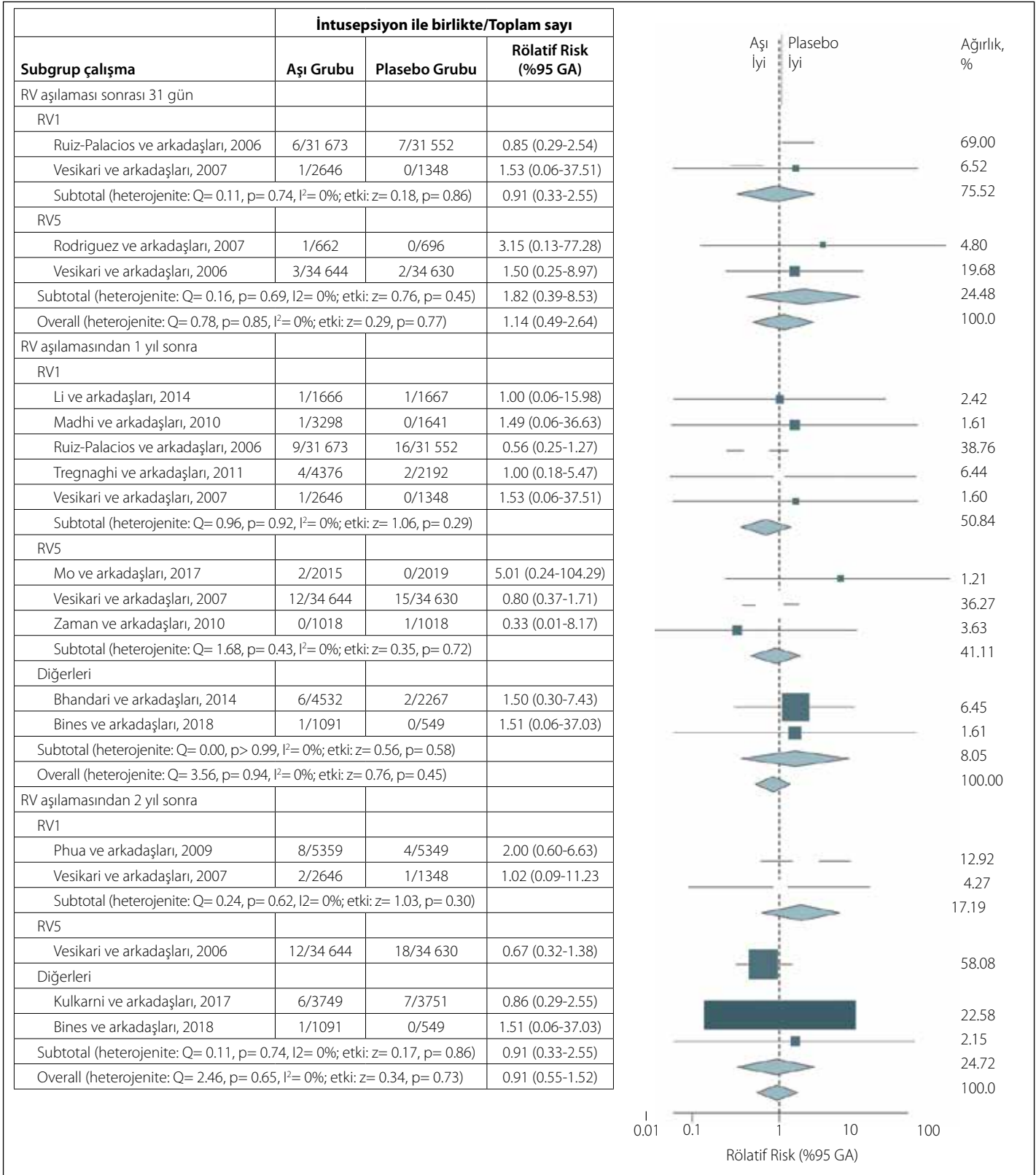
Tablo 2. Rota virüs aşılması sonrası intusepsiyon risk sonuçları meta-analizi (devamı)

Aşı tipi ve Kaynak	Her doz sonrası 31 gün içinde intusepsiyon*				1. yaşta intusepsiyon				2. yaşta intusepsiyon			
	Vaka sayısı		RF (%95 GA)		Vaka sayısı		RF (%95 GA)		Vaka sayısı		RF (%95 GA)	
	Aşı grubu	Plasebo grubu	RR %95 GA	RR	Aşı grubu	Plasebo grubu	RR %95 GA	RR	Aşı grubu	Plasebo grubu	RR %95 GA	RR
Mo ve arkadaşları, 2017	0	0	VB	0 (-9.71 ila 9.71)	2	0	5.01 (0.24 ila 104.29)		VB	VB	VB	VB
Rodriguez ve arkadaşları, 2007	1	0	3.15 (0.13 ila 77.28)	15.11 (-26.16 ila 56.37)	VB	VB	VB	VB	VB	VB	VB	VB
Vesikari ve arkadaşları, 2006 ^b	0	0	VB	0 (-60.54 ila 60.54)	0	0	VB	VB	0	0	VB	0 (-60.54 ila 60.54)
Vesikari ve arkadaşları, 2006	3	2	1.50 (0.25 ila 8.97)	0.29 (-0.98 ila 1.55)	12	15	0.80 (0.37 ila 1.71)	-0.87 (-3.81 ila 2.07)	12	18	0.67 (0.32 ila 1.38)	-1.73 (-4.83 ila 1.36)
Zaman ve arkadaşları, 2010	0	0	VB	0 (-19.23 ila 19.23)	0	1	0.33 (0.01 ila 8.17)	-9.82 (-37.01 ila 17.36)	VB	VB	VB	VB
116E, Rotavac									VB	VB	VB	VB
Bhandari ve arkadaşları, 2014	0	0	VB	0 (-6.83 ila 6.83)	6	2	1.50 (0.30 ila 7.43)	4.42 (-11.75 ila 20.59)	VB	VB	VB	VB
BRV-PV, Rotasiil												
Isanaka ve arkadaşları, 2017	0	0	VB	0 (-9.58 ila 9.58)	0	0	VB	0 (-9.58 ila 9.58)	0	0	VB	0 (-9.58 ila 9.58)
Kulkarni ve arkadaşları, 2017	0	0	VB	0 (-5.22 ila 5.22)	VB	VB	VB	VB	6	7	0.86 (0.29 ila 2.55)	-2.66 (-21.49 ila 16.17)
RV3-BB												
Bines ve arkadaşları, 2018	0	0		0 (-28.20 ila 28.20)	1	0	1.51 (0.06 ila 37.03)	9.17 (-24.25 ila 42.59)	1	0	1.51 (0.06 ila 37.03)	9.17 (-24.25 ila 42.59)
Sabit-etki modeli Mantel-Haenszel metodu	11	9	1.14 (0.49 ila 2.64)	0.17 (-1.16 ila 1.50)	37	37	0.84 (0.53 ila 1.32)	-0.65 (-2.68 ila 1.39)	29	30	0.91 (0.55 ila 1.52)	-0.48 (-3.64 ila 2.69)
P değeri	VB	VB	0.77	0.80	VB	VB	0.45	0.53	VB	VB	0.73	0.77

Kısaltmalar: BRV-PV, beş bileşenli oral sigir rota virüs aşısı (Rotasiil); VB, veri bulunamadı; RF, veri bulunamadı; RR, risk farkı; RR, rölatif risk; RV1, bileşenli rota virüs aşısı (Rotarix); RV3-BB, insan yenidoğan rota virüs aşısı; RV5, beş bileşenli rota virüs aşısı (Rotateq); 116E, tek bileşenli insan-sığır rota virüs aşısı (Rotavac).

* Araştırma için elde edilen verilerden, intusepsiyon verilerinin çoğu 31 günde idi; Böylece 31 gün istatistiksel gösterge olarak seçildi. 31 günlük takip süresinin aşımın kısa vadeli etkisini yansıttığını düşündük; uzun vadeli etki 1 ve 2 yılda gösterildi.

^b 3 çalışma, farklı yoğunlukta aşı ve plasebo karşılaştırdı. 4630 hasta arasında düşük konsantrasyonlu grupta 2 intusepsiyon olgusu; 1 vaka, ilk RV5 dozundan 9 gün sonra meydana gelen 7 aylık bir çocukta ve ikinci vaka, ikinci RV1 dozundan 6 ay sonra meydana gelen 10 aylık bir çocukta.



Rölatif risk ve %95 GA Mantel-Haenszel metodu ile hesaplandı, birleştirilmiş veri için sabit etki modeli kullanıldı. İntusepsiyon olgu sayısı aşı ve plasebo grubunda 0 olan randomize klinik çalışmalar rölatif risk istatistiğine dahil edilmedi, fakat risk farkı istatistiğine dahil edildi. Dahil edilen diğer aşılarda tek bileşenli insan-sığır rota (116E) (Rotavac), insan yenidoğan (RV3-BB) ve beş bileşenli oral sığır rota virüs aşısı (BRV-PV). Kutular ortalamayı temsil etmekte, kutunun büyüklüğü ağırlık ile ilişkilidir; yatay çizgiler %95 GA temsil etmekte; ve elmas şekli birleştirilmiş ortalama, elmas şeklinin yatay noktaları %95 GA'yı temsil etmekte. RV1, bileşenli rota virüs aşısını (Rotarix) temsil etmekte; RV5, beş bileşenli rota virüs aşısını (Rotateq) temsil etmekte.

Şekil 1. Farklı takip zamanlarında aşılama ve plasebo gruplarının intusepsiyon ile arasındaki alt grup analizi.

TARTIŞMA

Intusepsiyon çocuklarda potansiyel olarak hayati tehlike arz eden bir durumdur ve güncel kanıtlar RV aşılması ile intusepsiyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu olumsuz olay nedeniyle, RV aşısının uygulanmasından sonra intusepsiyon gelişiminin dikkatlice izlenmesi önerilmektedir. RV aşılması sonrası intusepsiyon riskini değerlendiren RKÇ'lerin bu sistematik derlemede ve meta-analizinde, bu kadar önemli bir ilişki bulunamamıştır. Bu meta-analiz RV1, RV5, 116E, BRV-PV veya RV3-BB aşısını kullanan RKÇ'leri içermektedir. Her aşı dozundan sonraki 31 gün ve aşı sonrası 1 ve 2 yıl içerisindeki birleştirilmiş ve farklı aşı tipleri grupları için subtotal tahmini intusepsiyon riskinin analizi aşı uygulaması sonrası intusepsiyon gelişme riskini arasında ilişki olmadığını ortaya koymuştur ve bu bulgu önceki bazı çalışmaların sonuçlarına cevap oluşturmuştur.

RV aşısı ve intusepsiyon arasında anlamlı bir ilişkinin olmaması dünya genelinde toplam 200.594 bebekten oluşan geniş çaplı RKÇ'lere atfedilebilmesi mümkündür. Bu meta-analiz anahtar gücünü, RKÇ'lere dahil edilen çok fazla sayıdaki bebekler olmuştur. Toplam 108 intusepsiyon olgusundan üçü 7 gün içinde ve ikinci aşı dozundan sonra meydana gelmiştir. Ancak, aşı grubu ile plasebo grubu arasında intusepsiyon insidansı açısından istatistiksel bir fark yoktu. Kohort çalışmaları, olgu kontrol çalışmaları, kendiliğinden kontrollü olgu serileri veya kendiliğinden kontrollü risk aralığı değerlendirme çalışmaları gibi farklı yöntemlerle yapılan araştırmalar, RV aşılması ile intusepsiyon arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmesine karşın RKÇ'ler genellikle intusepsiyon ve aşılama arasında bir ilişki bulamamıştır. Altı kohort çalışmanın (4.506.265 ilk doz) ve 5 olgu kontrol çalışmasının (n= 9643 bebek) yakın ta-

rihli bir meta-analizi, RV aşılmasının, ağırlıklı olarak ilk dozun uygulanmasından sonra artmış bir intusepsiyon görülme riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Dong ve arkadaşları tarafından RV1 ve RV5 aşılı alan çocukların dâhil edildiği başka bir meta-analizde, özellikle ilk dozdan sonra, 7 gün içinde intusepsiyon riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu analize sadece kendiliğinden kontrollü olgu serileri ve kendiliğinden kontrollü risk aralığı çalışmaları dahil edilmiştir. On adet kendiliğinden kontrollü olgu serileri inceleyen bir başka meta-analiz, intusepsiyon için RR'i, ilk dozdan sonraki 1 ila 7 günde 5.69 (%95 GA, 4.50-7.25), ikinci dozdan sonra 1.69 (1.69 (%95 GA, 1.33-2.14) ve üçüncü dozdan sonra 1.14 (%95 GA, 0.75-1.74) olarak göstermiştir.

İlişki olmamasının olası bir diğer nedeni, bu meta-analizde RRV-TV aşılmasının dışlanması olabilir. RRV-TV'yi araştıran önceki çalışmalar, RRV-TV'nin güçlü bir artmış intusepsiyon riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve bu aşı güvenlik sorunları nedeniyle 1999 yılında yasaklanmıştır.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın kısıtlılıkları vardır. Az sayıda çalışmalar nedeniyle 116E, BRV-PV ve RV3-BB aşılılarıyla intusepsiyon riskini değerlendiren RKÇ analizi için güç değeri düşük bulunmuştur.

Sonuçlar

RV1, RV5, 116E, BRV-PV ve RV3-BB aşılarının incelendiği RKÇ'lerin bu sistematik derlemesi ve meta-analizinde, aşılama sonrası iki yıl içinde bebeklerde plaseboya kıyasla aşılama ile artmış bir intusepsiyon riski arasında ilişki bulamadık. Sonuçlarımız, RV aşılmasından sonrası intusepsiyon riskine ilişkin satış sonrası izleme önerisiyle çelişmektedir. Aşı yararının, olası intusepsiyon riskini aştığını ileri sürmekteyiz.