

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ROTAVİRUS AŞISININ KLİNİK ETKİNLİĞİNİN VE YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. A. ULAŞ TUĞCU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FİGEN ŞAHİN

ANKARA
MAYIS 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ROTAVİRUS AŞISININ KLİNİK ETKİNLİĞİNİN VE YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. A. ULAŞ TUĞCU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FİGEN ŞAHİN

ANKARA
MAYIS 2010

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. ROTAVİRUS TANIMI	6
2.2. ROTAVİRUSÜN YAPISI	6
2.3. SINIFLANDIRMA	8
2.4.1. Dünyada Rotavirus Epidemiyolojisi	8
2.4.2. Avrupa Ülkeleri	11
2.4.3. Amerika Birleşik Devletleri	12
2.4.4. Asya Ülkeleri	13
2.4.5. Afrika Ülkeleri	13
2.4.6. Türkiye’de Rotavirus Epidemiyolojisi	13
2.5. ROTAVİRUS ENFEKSİYONLARININ PATOFİZYOLOJİSİ:	15
2.6. KLİNİK	21
2.7. BULAŞ	23
2.8. TANI	25
2.9. TEDAVİ	26
2.10. ROTAVİRUSTAN KORUNMA	29
2.10.1. Yeni Rotavirus Aşuları	30
2.10.1.1. Human Rotavirus Aşısı (HRV, Rotarix)	31
2.10.1.2. Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı (PRV, Rotateq)	31
2.10.2. Etkinlik ve Güvenirlik	33
2.10.3. Kontrendikasyon ve Önlemler	36
2.10.4. Rotavirus Aşuları için Yeni Öneriler	36
2.10.5. Özel durumlarda aşılama	38
2.8.6 Aşılama sonrası virus yayılımı	40
4. BULGULAR	45
5. SONUÇLAR	57
6. TARTIŞMA	59
ÖZET	65
SUMMARY	67
KAYNAKLAR	69
KISALTMALAR	81
ÖZGEÇMİŞ	82

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Rotavirus, tüm dünyada bebek ve küçük çocuklarda görülen ishallerin; özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır ishal tablosunun en önde gelen nedenidir (1). Rotavirus ishali nedeniyle dünya genelinde her yıl yaklaşık 25 milyon poliklinik başvurusu olmakta, 2 milyon çocuk hastaneye yatırılmakta ve 600.000'den fazla çocuk kaybedilmektedir (2). Bir başka deyişle, rotavirus ishali nedeniyle her dakika 1 çocuk kaybedilmektedir. Rotaviruslar, 5 yaş altı çocuklarda aşı ile korunabilir hastalık ölümleri arasında, pnömokoklardan sonra ikinci sırayı almaktadır. Hijyen kuralları, güvenilir su kaynakları ve ağızdan sıvı tedavisi ile son yıllarda ishallerin morbidite ve mortalitesinde önemli azalma sağlanmasına karşın rotavirus hastalığına bağlı morbidite ve mortalitede azalma olmamıştır. Bakteriyel ishallerden korunmada önemli olan temiz içme suyu ve iyi hijyen koşullarının sağlanması rotavirus ishallerinin önlenmesinde etkili değildir. Rotavirus eldeki antiviral ilaçlarla yok edilememektedir. Tüm bu nedenlerle, rotavirus ishaliyle ilgili morbidite ve mortalitenin azaltılması ve önlenmesi için etkin ve güvenilir aşılar gereksinim duyulmuştur (3,4).

Rotavirus enfeksiyonları asemptomatik enfeksiyondan ağır dehidratasyonla giden ölümcül ishal tablosuna kadar geniş bir klinik yelpaze oluşturur. İlk doğal rotavirus enfeksiyonu, genellikle 4-36 aylık bebeklerde görülür ve ishal, kusma ve dehidratasyon ile ağır bir gidiş gösterir. Bebekler, genelde 1-3 rotavirus enfeksiyonundan sonra bağışıklık kazanır. Önceden geçirilmiş iki rotavirus enfeksiyonu, orta ve ciddi ishale karşı hemen hemen %100 korunma sağlar. Dolayısıyla, ilk doğal rotavirus enfeksiyonu, sonraki enfeksiyonların sıklığını ve

şiddetini anlamlı olarak azaltır. Rotavirus aşısından beklenen; doğal rotavirus enfeksiyonuna benzer immünite oluşturarak, orta/ciddi ve ağır enfeksiyona karşı koruması, hastaneye yatışları ve ölümleri önlemesi, morbidite ve ekonomik kayıpları azaltmasıdır (5). Hastalığın sıklığı ve ağır gidişi nedeni ile rotavirüse karşı aşı geliştirilmiş ve birçok ülkede kullanım onayı almıştır. Günümüzde, G1P[8] tipinden oluşan monovalan ve G1, G2, G3, G4 ve P[8]'den oluşan pentavalan iki tip ağızdan uygulanan canlı zayıflatılmış rotavirüs aşısının kullanımı ülkemiz dahil çok sayıda ülkede onaylanmıştır. Her iki aşının koruyucu etkinliği ciddi ishale karşı % 85-98 arasındadır (6). Rotavirüs aşısı ABD, Venezuela, Brezilya, Meksika ve Avusturya başta olmak üzere birçok ülkede çocukluk çağı aşı takvimine girmiştir. Buna karşılık Avrupa'da bazı ülkelerde rotavirüs aşıları kullanım onayı almasına karşın ulusal aşılama programına henüz konulmamıştır. Rotavirüs aşısının aşılama programına konulmasından önce çocuklarda görülen ishallerde rotavirüs enfeksiyonlarının önemini ortaya koyan epidemiyolojik çalışmalar devam etmektedir.

Rotavirus enfeksiyonunun morbiditesinin ve mortalitesinin yüksek olduğu bilindiği halde, 2007 tarihinden itibaren ruhsat alarak kullanıma giren rotavirus aşısının etkinliği ile ilgili ülkemizde yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran bebeklerde 3 doz uygulanan pentavalan rotavirus aşısının klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin ve izlemde belirlenen rotavirus tiplerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

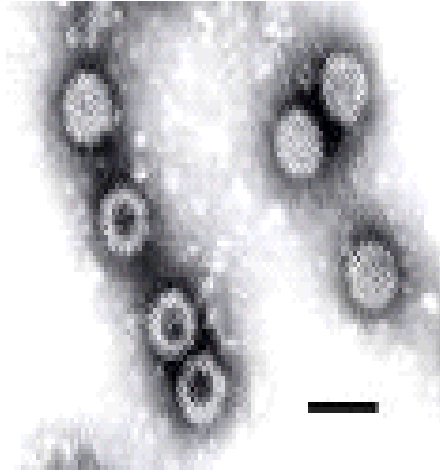
2.1. Rotavirus Tanımı

Rotavirus ilk kez 1973 yılında Ruth Bishop (Avustralya Melbourne Royal Children's Hospital) adlı mikrobiyolog tarafından, akut ishali olan bir çocuğun duodenal sıvısından alınan örneklemin elektron mikroskopik incelenmesi ile tanımlanmıştır.

Elektron mikroskopi görüntüsü nedeniyle Latince at arabası tekerleri anlamına gelen "rota" kelimesinden esinlenerek bu virusa "rotavirus" adı verilmiştir.

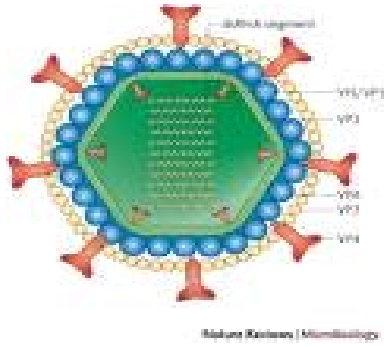
2.2. Rotavirusün Yapısı

Rotavirus reovirus ailesinin üyesidir. Ailenin diğer üyeleri gibi zarfsız, ikozahedral yapıda, protein kapsitli; çift sarmal bir RNA virusudur ve yarıçapı 65-75 nm'dir.

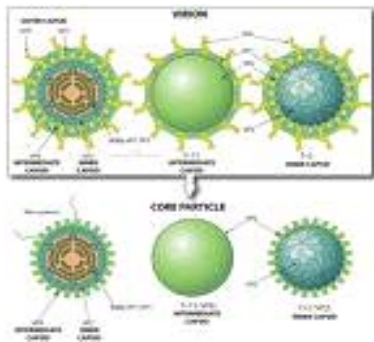


Şekil 1. Rotavirusun elektromikroskopik görünümü

Rotavirus, merkezinde bulunan protein ve genetik materyal ile etrafında bulunan 2 kapsit katmandan meydana gelen 3 tabakalı yapıdadır. Merkezinde yer alan genetik yapı; bugün yapılan çalışmalarla tanımlanmış olan proteinleri kodlayan 11 RNA parçasından oluşur. Virus genomu merkezde viral protein (VP)1 ve VP3 ile beraber bulunur. Bunu çevreleyen içteki katman VP2'den oluşur. Dıştan VP6'nın VP2 ile birleşmesiyle çift tabakalı ara katman oluşur. Virusun enfeksiyöz özellik taşımasına neden olan en dış katmansa VP4 ve VP7'den oluşur. Dış yüzeyde VP7260 (trimer şekilli) bulunur. Virusun tekerlek şeklini veren yapı olan VP4, 60 dimerden oluşur. Bilindiği kadarıyla VP4 virusun hücre penetrasyonunda ve reseptöre bağlanmasında rol oynar. Onbir ayrı parçalı çift sarmallı RNAdan oluşan viral genom, influenza virusuyla benzer yeniden eşleşme özelliğine sahiptir (bu durum laboratuvar ortamında gösterilebilir)



Şekil 2. Rotavirus virionunun şematik figürü



Şekil 3. Zarfsız, iközahedral, bükümsüz, üçlü kapsid yapıda virion, yaklaşık 80 nm çapında. Ara kapsid izokehedral T=13 simetriğine sahipken, iç kapsid ikozehebral T=2 simetrisi

2.3. Sınıflandırma

Rotaviruslar; taşıdıkları antijenlere göre gruplandırılabilirler; A'dan G'ye (A, B, C, D, E, F, G) 7 serogruba ayrılan rotaviruslarda bu gruplandırma türü özgülüğü de belirler. Antikorların bağlanma kısımlarına sahip olan iç kapsit proteini VP6, serogruplandırmada önem taşır. İnsanlarda 3 serogrup hastalığa yol açar; "A-B-C". Fakat vakaların çoğunda A serotipi sorumludur ve hastaneye yatan ishallerin %12-%74'ünü oluşturur (7). Grup B genelde yetişkinlerde ishale neden olmakta ve klinik olarak daha hafif seyretmektedir. Grup C nadiren çocuklarda rotavirus isheline neden olmakla beraber esas olarak hayvanlarda enfeksiyona yol açar (7). İç tabakaların oluşumunda görev alan VP6'nın üzerinde yer alan epitoplara göre Grup A alt gruplara ayrılabilir; "Subgrup 1-2-3 ve Subgrup 4". Buna göre insan suşlarının çoğu Subgrup 2'dir. Klinik olarak önem taşıyorsa dış yapıyı oluşturan VP4 ve VP7'nin serolojik farklılıklarına göre Grup A'nın serotiplere ayrılmasıdır. VP7'ye göre belirlenen serotipler insanlarda hastalık yapan 10 serotipi meydana getirir (G1, G2, G3...G9, G10). VP4'e göre de P serotipleri belirlenir ve 11 serotipe ayrılır (P1-P11). Çalışmalarda P serotipine göre değerlendirme yaygınlık kazanmamıştır. Genellikle değerlendirmelerde G serotipi kullanılmaktadır. ABD'de yapılan çalışmalarda vakaların %90'ından fazlasından G1, G2, G3, ve G4'ün sorumlu olduğu gösterilmiştir (7,8). Dünyada ise G1 % 51, G2 % 11, G3 % 14, G4 % 5 ve diğerleri % 17 tesbit edilmiştir (7).

2.4. Dünyada ve Türkiye'de Rotavirus Epidemiyolojisi

2.4.1. Dünyada Rotavirus Epidemiyolojisi

30 yıl önce ilk kez keşfedilen ve "demokrat" virus olarak da bilinen

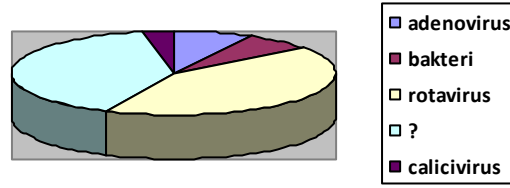
rotavirus gelişmiş ve gelişmekte olan tüm dünya ülkelerini etkilemekte ve asemptomatik durumdan ağır dehidratasyona yol açan klinik duruma değin çeşitli enfeksiyon tablolarına neden olmaktadır. Rotavirus tüm dünyada ishal ile ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Rotavirusa bağlı ishaller genellikle 6 ay- 2 yaş arası çocukları etkiler (9). Dünyada tüm çocukların %90'ından fazlası 5 yaşına gelmeden mutlaka bir kez rotavirus enfeksiyonu geçirirler (10). Enfeksiyon ne kadar küçük yaşta geçirilirse klinik o kadar ağır seyreder; hastanede yatış ve ölüm riski de o kadar artar.

Rotavirusun sadece insanlarda değil, memeliler ve kuşlar başta olmak üzere çok sayıda gelişkin canlıda ishale yol açtığı bilinmektedir; sığır, kedi, köpek, domuz, koyun, maymun, at ve tavuklarda hastalığa neden olabilmektedir. Farklı türlerden elde edilen virüsler arasında çapraz reaksiyon görülmekle beraber türe özgünlük söz konusudur; örneğin koyunlarda ve maymunlarda rotavirus isheline neden olan serotip, insanlarda hastalığa neden olmaz ya da çok hafif bir klinikten sorumludur.

Rotavirus ishalini klinik olarak anlamlı kılan yanı; ishaller içinde yüksek hastane yatış oranına sahip olmasıdır. Bu anlamda yüksek bir ekonomik maliyeti vardır. Tüm ülkelerde, gerek süt çocukluğu gerekse çocukluk döneminde ishale bağlı ağır dehidratasyon tablosuyla hastaneye yatışın en sık nedeni rotavirus ishalidir. Parashar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; rotavirusun, yılda yaklaşık 139 milyon ishal vakasına yol açtığı; bunların 25 milyonunun polikliniklere başvurduğu, 2 milyonunun hastaneye yattığı ve 440.000'inin ölümle sonuçlandığı görülmüştür (2).

Benzer oranlarda görülmekle beraber gelişmekte olan ülkelerde rotavirusa bağlı mortalite daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde vakalar ağırlıklı olarak 9-15 aylar arasında görülürken; gelişmekte olan ülkelerde vakalar daha erken dönemde (6-9 aylar) görülür. Gelişmekte olan ülkelerde hem mortalitenin yüksek olmasının hem de eşlik eden enfeksiyonların daha çok görülmesinin başlıca nedeni malnutrisyon ve tedavi yetersizlikleridir (12,13,14,15).

ABD ve Meksikada yapılan çalışmalarda ishale bağlı ölümlerde önemli oranda azalmanın olduğu, ancak bu azalmanın daha çok yaz aylarında görülen bakteriyel ishallerde görülen azalmaya bağlı olduğu gösterilmiş; ishale bağlı ölümlerin ise daha çok kış aylarında görülen rotavirus isheline bağlı olduğu görülmüştür (16,17).



Pasta Grafik. Gelişmiş ülkelerde endemik/epidemik ishale, infantil kusma ve ishale neden olan patojenlerin dağılımı

Enfeksiyöz ajanlar ishal şiddeti yönünden değerlendirildiklerinde çocukluk çağında görülen en ağır ishallere neden olan ajanın rotavirus olduğu görülmüştür. Fekal oral yoldan bulaşan ajanın nadiren de olsa solunum sekresyonları ve diğer

bazı vücut sıvılarıyla da bulaştığı gösterilmiştir (18,19). Rotavirusların dış şartlara olan dayanıklılığı nedeniyle (örn: insan elinde mevcut sekresyonda 4 saat yaşayabilmesi) salgınlar yapabildiği görülmüştür (20). Şu ana kadar bilinen en büyük iki salgında (ABD’de Kolorado’da Grup A rotavirus salgınında ve Çin’de Grup B rotavirus salgınında) sebebin suların fekal içerikle kontaminasyonu olduğu saptanmıştır (21).

2.4.2. Avrupa Ülkeleri

PROTECT (*Pediatric Rotavirus European Commitee*) verilerine göre Avrupa’da tahmini rotavirus ishaline bağlı yatış, senede 72.000-77000 olarak görünmekte ve yıllık hastaneye yatış insidans hızı 0.3-11.9/1000 (median 3/1000) çocuk olarak hesaplanmaktadır (22). İngiltere ve Galler’de 1993-1994 yılları arası kayıtlar değerlendirildiğinde 5 yaş altı çocuklarda rotavirus ishaline bağlı yatış oranı % 43; yıllık rotavirus ilişkili hastane yatışı 17.810 (5.2 /1000 çocuk/yıl) olarak tesbit edilmiştir (23). 1990-1994 yıllarında İngiltere ve Gallerde hastane kayıtlarının incelenmesiyle bu dönem zarfında 75059 rotavirus enfeksiyonu tesbit edilmiş ve 66062’sinin 5 yaşın altındaki çocuklar olduğu görülmüştür. En fazla pozitiflik 6-12 aylık çocuklarda rastlanmıştır (23).

Hollanda’da 1996-1998 yılları arasındaki hastane yatışlarının lineer regresyon yöntemiyle incelendiği bir araştırmada rotavirus ishaline bağlı yatışlar % 32-58 arasında tesbit edilmiştir. 1998 yılında rotavirus enfeksiyon insidansı, hastane surveyans verileri baz alındığında 0.9/ 1000 çocuk/ yıl; hastane ve kayıtlı veriler göz önünde bulundurularak hesaplandığında ise 2.7/ 1000 çocuk/ yıl olarak

bulunmuştur (24).

Macaristan'da 3 farklı bölgeden elde edilen hastane verileri ve laboratuvar bilgileri değerlendirildiğinde hastaneye yatış oranı % 21.2; yıllık rotavirus ishaline bağlı hastaneye yatış ise 8.4/1000 çocuk/yıl bulunmuştur.

Finlandiya'da 1985-1995 yılları arasındaki hastane verileri tarandığında 5 yaş altında rotavirusa bağlı hastane yatış oranı % 54 olarak tesbit edilmiştir (25).

2.4.3. Amerika Birleşik Devletleri

ABD'nde rotaviruslar akut ishalin en sık görülen nedenidir. İlk 5 yaşta her 5 çocuktan 4'ünün rotavirus enfeksiyonu geçirdiği bilinmektedir. Rotavirusun ABD'ne getirdiği ekonomik yükün yılda 1 milyar dolarına üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (26,28). ABD'nde 5 yaş altında rotavirusa bağlı hastane yatışları tüm yatışların % 10-12'sini oluşturmaktadır (32). İshal nedeniyle hastaneye yatışların % 30-50'sini ve ishale bağlı poliklinik başvurularının % 20-25'ini rotavirus meydana getirmektedir. Bu ülkede yıllık epidemiy sonbaharın son dönemleri ile ilkbaharın başında görülmektedir. 1993-1995 yıllarına ait ulusal hastane yatış verileri değerlendirildiğinde; 5 yaş altında rotavirusa bağlı yatış oranı % 16.5 olarak bulunmuştur. Bu da yılda yaklaşık 26.798 hastane yatışına denk gelmektedir (1.37 hastane yatışı / 1000 çocuk/ yıl). 1993-2000 yılları arasındaki hastane kayıtları değerlendirildiğinde ise tüm ishale bağlı hastane yatışlarının % 8.7'si rotavirusa bağlı olarak bulunmuştur. Bu sonuç tahmin edilenin altındadır. Tahminlerin altında olmasının nedeni ise ishallerin " rotavirus enfeksiyonu " kodu kullanılmaksızın kaydedilmiş olması olarak düşünülmüştür. Verilerin

değerlendirilmesiyle rotavirusa bağlı hastaneye yatış 0.59/ 1000 çocuk/ yıl olarak bulunmuştur. 1979-1992 yılları arası ulusal hastaneye yatış verileri ve 1968-1991 yılları arası mortalite ve laboratuvar bilgileri göz önünde bulundurularak yapılan araştırmada, rotavirusa bağlı hastane yatış hızı 55.000 olarak tahmin edilmiştir. (26,27,28)

2.4.4. Asya Ülkeleri

Çin, Hindistan, Pakistan, Myanmar ve Meksika'nın 5 büyük hastanesinde 0-35 ay arası çocukların 2 yıl boyunca değerlendirildiği bir çalışmada; rotavirusa bağlı ishal oranının, 6-11 aylık çocuklarda en yüksek olduğu saptanmıştır. Beş yaşın altındaki çocukların dahil edilmesiyle poliklinik ve yataklı servislerde toplam rotavirus ishali oranı % 4-31 olarak bulunmuştur (29).

Ürdün, Hindistan, Bangladeş, Hong Kong, Umman ve Tayland verileri değerlendirildiğinde ise rotavirusa bağlı ishal oranı % 4-31 olarak bulunmuştur.

2.4.5. Afrika Ülkeleri

Afrika'da yapılan çalışmada ishal nedeniyle polikliniğe başvuran ya da serviste izlemi yapılan 5 yaş altı çocukların % 13-49'unda etken olarak rotavirus bulunmuştur. Bu oran Etiyopya'da % 49'lara ulaşırken Zambia'da % 24 olarak bulunmuştur (30).

2.4.6. Türkiye'de Rotavirus Epidemiyolojisi

Türkiye'de ishal ölümleri, 1986 yılından beri ülke genelinde yürütülen "İshalli Hastalıkların Kontrolü Programı" uygulaması ile önemli ölçüde azalmıştır. Bu süreçte ishal, çocuk ölümlerinde ikinci sıradan yedinci sıraya gerilemiştir (DİE 1999 Ölüm istatistikleri). Buna rağmen günümüzde hala ishale ya da

komplikasyonlarına bağlı bebek ölümleri devam etmektedir. Rotavirus haritalarındaki değerlendirmelerine göre Türkiye’de yılda yaklaşık 3000 rotavirus ölümü olmaktadır (31).

Türkiye’de rotavirus ishali epidemiyolojisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır (33,34,35,36,37,38). Tablo 1’de gösterilen bu çalışmalarda 5 yaş altında çocuklarda meydana gelen ishallerin %15-40’ından rotavirusların sorumlu olduğu saptanmıştır.

Tablo 1: Türkiye’de Yapılan Rotavirus Çalışmaları

İsim	Yapıldığı yer	Süre	Yaş grupları	Hasta sayısı	Olgu sayısı	Sıklık (%)	Yöntem	Yıl
Ceyhan	Ankara		0-2	403	61	16,3	RNA elektroforez	1987
Yıldırımak	Ankara	12 ay	0-2	106	31	29,0	ELISA	1992
Kanra	Ankara	12 ay	0-5	187	40	21,5	ELISA	1992
Yıldırımak	Ankara	12 ay	0-2	106	31	29,0	ELISA	1992
Çelebi	Ezurm		0-2	200	48	24,0	ELISA	1992
Bora	İstanbul		0-14	56	28	50,0	LA	1992
Çoçkun	İzmir		0-5	39	7	20,5	ELISA	1993
Göltekin	Sivas		0-6	111	14	13,0	LA	1993
Gökay	İstanbul		0-2	125	58	46,4	ELISA	1995
Kökner	Ankara	12 ay	0-14	110	28	25,0	ELISA	1993
Türkoçlu	İstanbul	6 yıl	0-14	826	210	25,4	ELISA / LA	1993
Ergöven			0-14	519	110	21,2	ELISA	1994
Akbulut	İstanbul		0-3	120	38	31,6	ELISA	1994
Hilmiçli	İzmir	6 ay yaz-sanbahar	0-5	57	13	23,0	ELISA	1994
Bağustaoçlu	Ankara	yaz-kuş	0-14	368	62	16,8	ELISA	1995
Baysallar	Ankara		0-14	80	17	21,2	ELISA	1995
Göçmen	İstanbul		0-14	160	21	13,1	ELISA	1995
Öztürk			0-5	187	39	21,2	ELISA / LA	1995
Açıcı	Elaçığ		0-6	200	59	30,0	ELISA	1996
Özsan	Ankara	kuş-ilkbahar	0-14	86	18	22,0	Jel Elektroforez	1997
Karsıgil	Gaziantep	18 ay (2 kuş)	0-6	46	9	19,6	Stat-Pak	1999
Akdoğan	Kayseri	12 ay	0-6	217	71	32,0	ELISA / LA	1999
Şıklar	Ankara	10 ay	0-2	88	20	22,4	ELISA	2000
Tünçör	Manisa	12 ay	0-2	138	24	17,4	ELISA	2001
Ulukanıgil	Ş.Urfa	12 ay	0-5	218	17	7,8	LA	2001
Kurugöl	İzmir	12 ay	0-5	920	366	39,8	ELISA	2003
Çataloluk	Gaziantep	18 ay	0-5	508	119	23,4	ELISA	2004
Çiçek	İzmir	18 ay	0-5	219	107	48,9	Hücre kültürü	2006
Ceyhan	Türkiye	1 yıl	0-5	333	196	57	ELISA	2006

PROTECT önerilerine göre yapılan çalışmaların 5 yaş altı çocuklarda yeterli sayıda hasta ile, 1 yıl süre ile takip neticesinde uygun tanı yöntemi (ELİSA) ile gerçekleşmesi gerekmektedir. Türkiye’de yapılan bir kısım çalışmaların genellikle latex aglutinasyon yöntemi ile yapıldığı, yine bir kısım çalışmanın 5 yaş altı çocuklarda değil 0-14 yaş arası çocuklarda yapıldığı; bazı çalışmaların yetersiz hasta sayısı ile bazı çalışmaların ise yalnızca 1 mevsim takiple gerçekleştiği görülmüştür.

Şu ana kadar yapılan çeşitli çalışmalar derlendiğinde;

- 1) Rotavirus ishali dünyanın tüm ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de sık görülen, sık poliklinik başvurularına ve sık hastane yatışlarına neden olan ve önemli sayıda mortalite oluşturan, önemli bir sağlık sorunudur.
- 2) Benzer coğrafi koşullardaki ülkelerde olduğu gibi yıl boyu görülmekle beraber kış aylarında zirve yapar.
- 3) Rotavirus ishali, diğer ishal nedenleriyle kıyaslandığında daha daha ağır seyreder, morbidite ve mortalitesi daha yüksektir.
- 4) Çalışmalara katılan olgular çoğunlukla 2 yaş ve altı çocuklardır. Çocukların çoğunun da 3 yaşına kadar rotavirus ile enfekte olduğu görülmüştür.

2.5. Rotavirus Enfeksiyonlarının Patofizyolojisi:

Rotavirus enfeksiyonu ile yapılan patofizyolojik çalışmalarda; 4 temel sorunun yanıtı aranmıştır:

- 1) Hangi barsak ya da barsak dışı dokularda rotavirus çoğalmakta ve hastalığa neden olmaktadır?
- 2) Hangi mekanizmalar rotavirus bağlı ishale yol açmaktadır?
- 3) Neden rotavirus ishalleri küçük yaşlardaki çocuklarda görülmektedir?
- 4) Konağa ait hangi faktörler rotavirus enfeksiyonunun gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha ağır seyretmesine neden olur?

Rotavirus doğal olarak enterik sistemi enfekte eder ve çocuklarda ishale neden olur. Doğal rotavirus enfeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda rotavirus çoğalmasının ince barsak mukoza yüzeyindeki olgun villus epitel hücrelerinde meydana geldiği görülmüştür. Çoğalma ince barsakta proksimal segmentlerden distal segmentlere doğru seyir izlemektedir. Villus kriptlerindeki olgunlaşmamış epitelyum hücreleri veya Peyer plaklarının yüzeyindeki M hücrelerinde çoğalma olamamaktadır (39). Rotaviruslar duodenum ve ince barsakta villusların tepe noktalarında özellikle olgun enterositleri ve kript hücrelerini enfekte eder; enfekte hücrelerin çoğalma yetenekleri de olmadığından, rotavirusların bu hücrelere girmesi halinde, hücrelerin yıkımı kaçınılmazdır. Hücre yıkımı villuslarda kayıp olmasına ve bu da ishalin uzamasına neden olmaktadır. Virusun hücre içine girmesiyle beraber virus kapsidini kaybeder ve hücre içinde protein sentezi başlar; hücre içinde genetik materyalin birikmesiyle beraber virionlar oluşmaya başlar. Tüm bu mekanizma işlerken endoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınmaya başlar ve artan kalsiyum; hücre içinde hücre iskeletinde yapısal değişikliklere; başta Na^{+}

olmak üzere solut transferlerin bozulmasına neden olur.

Rotaviruslar asit pH'da etkisiz hale gelirler. Mide, pH'sının 2'nin altında seyretmesi nedeniyle, rotavirus enfeksiyonlarına karşı doğal bir bariyer işlevi görür. Ancak başta yenidoğan dönemi olmak üzere 1 yaş altı dönemde mide pH'sının yüksek seyretmesi, bu dönemde rotavirus enfeksiyonunun daha sık görülmesine neden olabilmektedir.

Ciddi mortalitesi ve morbiditesi olan rotavirusun özelliklerini bilmemiz sayesinde etkin korunma yöntemlerinin geliştirilmesi ve etkin aşıların klinik kullanıma girmesi sürecinde önemli adımlar atılmıştır (7,8,13).

Rotavirusun ilk olarak ishallerde çocuklarda belirlenmesinden dolayı virus tropizminin ince barsakla sınırlı olduğu düşünülmüştür. Bu görüş sürdürülmekle beraber rotavirusun solunum yolu ve santral sinir sistemi problemleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Rotavirusun barsak dışı yayılımı olduğunu destekleyen bulgular; rotavirusun çocukların kanında izole edilebilmesi, pnömoni, ekzantem, ensefalit, serebellit, konvulziyon, hemofagositik lenfositik lenfositosis vb. komplikasyonlara dair vaka bildirimlerinin yapılmış olması ve hayvan deneylerinde elde edilen sonuçlardır. Rotavirus RNA'sı ve proteinleri, enfekte çocukların serumunda, karaciğer, kalp, akciğer ve santral sinir sistemi gibi barsak dışı dokularda gösterilmiştir. Bu durum rotavirusun sistemik enfeksiyon yapabileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar neticesinde elde edilen verilere göre; vireminin rotavirus enfeksiyonunun doğal seyrinin bir parçası olduğu, rotavirusun barsak dokusu ile sınırlı kalmadığı; barsaklardan sistemik dolaşıma ve oradan da yukarıda sayılan dokulara yayıldığı düşünülmektedir (40).

Rotavirus insanlarda ve hayvanlarda ağır ishallerde yol açmasına karşın mekanizma hala tam olarak net değildir. Buna sebep olan olası faktörlerin; enterosit yıkımına bağlı malabsorpsiyon, viral toksin, bu toksinin sinir sistemini uyarması ve villusta meydana gelen iskemi olabileceği düşünülmektedir (41).

Fekal oral bulaş sonrası rotavirus enfeksiyonu üst barsak sisteminden başlar ve tipik histolojik ve fizyolojik değişikliklere yol açar. İnce barsak enterosit tabakası ve kript hücrelerinden oluşur. Villusu kaplayan enterositler çoğalmayan, olgun hücreler olup, sindirim ve emilimde rol oynar. Emilimde rol oynayan enterositler apikal yüzeyden salgılanan disakkaridaz, peptidaz ve diğer enzimleri sentezler. Solutlerin emilimi pasif difüzyonla ya da aktif transportla olur. Kript epitelyum hücreleri villus enterositlerinin öncülüdür; mikrovillus içermez, emilimde rol oynamaz, klor iyonunu aktif olarak barsak lumenine salgılar. Villuslarda ağırlıklı olarak emilim gerçekleşirken kriptlerde sekresyon gerçekleşir (42).

Rotavirus enfeksiyonu ince barsağın proksimal kısmında başlar ve distale yayılır; en belirgin değişiklikler proksimal barsakta gözlenir. Rotavirus enfeksiyonuna bağlı olarak villus epiteli şekil değiştirerek küboidal forma döner; villuslar kısalır ve küntleşir. Villus uçlarında hücrelerin açığa çıkmasıyla lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. İnsan barsaklarındaki patolojik değişiklikleri gösteren çalışmalarda elde edilen neticeler hayvanlarınkı ile benzer özellikler taşır (42,43,44).

İshalin genellikle enterosit yıkımına ikincil gelişen malabsorpsiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Virusun villus hücrelerini enfekte etmesi sonrasında,

kriptlerden hızla göçen enfekte olmamış enterositlerin farklılaşmasındaki gecikmenin, emilimdeki bozukluğa neden olduğu düşünülmektedir. Enterosit yıkımına ek olarak sodyum, su emilimi ve mukozal disakkaridaz miktarı azalır; siklik AMP ise etkilenmez. Malabsorpsiyon sonucu sindirilmemiş monosakkarit ve disakkarit, karbonhidratlar, yağlar ve proteinler kolona geçer. Sindirilmemiş gıdalar ozmotik olarak aktiftir, kolon suyu yeterince ememez ve ozmotik ishal gelişir (42,43).

Viral yapısal olmayan protein 4 (NSP4)'ün salgılanan parçası veya bazı NSP4 peptidlerin toksik benzeri etkiye sahip olduğu ve farelerde ishali uyardığı görülmüştür (39,42,45).

Barsak epitel hücrelerinin NSP4'e duyarlılığı yaşa, doza ve diğer bazı özelliklere bağlıdır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak kalsiyum bağımlı iletim yolağına bağlı aşırı klor sekresyonuna yol açar (44). NSP4'ün membran destabilizasyonuna ve hücre ölümüne yol açtığı ileri sürülmüştür (43).

Barsak sinir sistemi myenterik ve submukozal olmak üzere 2 farklı sinir ağından oluşur. Bakteri endotoksinlerinin barsak sinir sistemini uyararak barsak sekresyonunlarını arttırdığı ve motiliteyi uyardığı gösterilmiştir. Barsak sinir sisteminin rotavirustan salınan NSP4 veya sitokinler, prostoglandinler ve nitroz oksit gibi maddelerce uyarıldığı düşünülmektedir. Rotavirus enfeksiyonu olan farelerde su ve elektrolit sekresyonunun % 67'sinin barsak sinir sisteminin uyarılmasına bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Barsak sinir sisteminin etkisini yok eden bazı ilaçlar, rotavirusa bağlı barsak sekresyonlarını azaltmaktadır (42,44).

İshalin villus iskemisine bağlı epitel hasarı sonucu gelişen malabsorpsiyona

bağlı geliştiğini gösteren çalışmalar vardır. İskemi ayrıca hücre bölünmesini hızlandırmakta, proliferatif kuşağı genişletmektedir. Bu kuşaktaki hücreler içerdikleri yoğun iyonları ortama bırakarak ozmotik yükü, dolayısıyla sıvı sekresyonunu artırır (44,46).

İshal koruyuculuğunda yaşa bağlı farklılığın sebebinin reseptör ekspresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İnfant farelerin barsak epitel hücre yüzeylerinde, büyük farelerden daha fazla rotavirus bağlayıcı proteine sahip oldukları gösterilmiştir (39). NSP4 reseptörünün iletim eşiği de yaşa bağımlı görünmektedir (42).

Rotavirusun hedef hücrelere girişi tripsin, elastaz ve pankreatin varlığında gelişen VP4 ayrılması ile artmaktadır. Bu ekzopeptidlerin barsak sekresyonlarında salınımı yenidoğan bebeklerde, süt çocukları ve daha büyük çocuklara göre daha azdır. Barsak müsinlerinin ekspresyonu ve epitelyum hücrelerinin yeniden yerleşim hızı yaşa bağlıdır ve konakta rotavirus enfeksiyonunun varlığından etkilendiği gösterilmiştir (47). Yaş arttıkça tekrarlayan doğal rotavirus enfeksiyonu neticesinde virusa özgü cevapta meydana gelen artışın, korunmada rol oynadığı düşünülmektedir (47).

Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklar ağır rotavirus isheline gelişmiş ülkelerdeki çocuklardan daha duyarlıdır. Bu durum, kötü sağlık koşullarına, kötü beslenmeye ve diğer virus ve enteropatojenik bakterilerle eş zamanlı gerçekleşen enfeksiyonlara bağlı olabilir (39). Malnutrisyonda, rotavirus ishalinin şiddeti artmakta, ince barsak iyileşmesinde gecikmeler gerçekleşmekte ve bu da ince barsağın inflamatuvar cevabını etkilemektedir (42).

Sonuç olarak rotavirus ishalinin patofizyolojisinde çoklu etmenler rol oynamaktadır. İshalin malabsorpsiyona neden olmasında, viral enfeksiyona bağlı barsak epitelyumunda meydana gelen birincil hasar ve salınan NSP4ün etkisi olduğu düşünülmektedir. İshalin sekretuvar bileşeni ise barsak sinir sisteminde meydana gelen uyarı ile oluşur. Barsak sinir sisteminde nasıl uyarı meydana geldiği hala kesin olarak bilinmemekle beraber salınan NSP4, sitokinler ve enfekte epitel hücrelerinden salınan diğer faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. İshalin sekretuvar bileşeninin sekretuvar kript hücrelerinde meydana gelen Ca²⁺ regülasyon bozukluğu neticesinde olduğu düşünülmektedir.

2.6. Klinik

Çocukluk çağı ishalleri, dünya genelinde 5 yaş altı ölüm sıralamasında perinatal hastalıklar ve alt solunum yolu enfeksiyonu sonrasında 3. sırada yer almaktadır. Etken ne olursa olsun özellikle süt çocukluğu döneminde risk fazladır çünkü hem hemostatik sıvı mekanizmaları hem de bağışıklık sistemleri tam olarak gelişmemiştir (48).

Çevre koşulları ve sosyoekonomik parametreler gözetilmeksizin günümüzde hala dünya üzerinde bütün çocuklar 5 yaşından önce rotavirus ile en az 1 kez enfekte olmaktadır. Hastalığın klinik seyri vakaların yaşına, altta yatan hastalığa ve toplumların sağlık sistemlerinin koşullarına göre değişmekle beraber, insan rotavirus enfeksiyonunun klinik bulguları temel olarak virusun barsak üzerindeki etkisiyle ilişkilidir. Barsak duvarında oluşan hasarın şekli ve zamanlaması aslında diğer ishal etmenleri ile benzerdir.

Hastalık belirtileri virusla karşılaştıktan sonra 12 saat- 4 gün arasında

başlamakta ve 4-8 gün sürebilmektedir. Ancak, çoğunlukla 1-4 gün süren kuluçka süresini takiben aniden kusma ile başlar. Vakaların yaklaşık yarısında yüksek ateş tabloya eşlik eder. Diğer viral patojenler gibi hafif, orta ve ağır klinik tabloya yol açmakla beraber, rotavirus ishali özellikle inatçı kusma atakları ve sık dışkılama ile karakterizedir. Ancak ağır dehidratasyon tablosuna ve hastane yatışına diğer viral enteropatojenlerden daha fazla neden olur. Günde yaklaşık 20 kez kusma ve dışkılama görülebilmektedir. Hastaneye yatırılan rotavirus vakalarının yaklaşık %10'unda ishal olmaksızın ateş, kusma ya da her ikisi birden bulunmaktadır (52).

Yapılan çalışmalarda rotavirus ishalinin farklı sosyoekonomik parametrelere sahip olan toplumlarda benzer sıklıkta görüldüğü saptanmıştır.

Velazquez ve ark. rotavirus enfeksiyonlarının en sık 6-14 aylık çocuklarda görüldüğünü ve 2 yaşından sonra sıklığında azalma meydana geldiğini göstermişlerdir (53). Ayrıca rotavirusun farklı serotiplerinin insanda enfeksiyona yol açabilmesi nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonların da görüldüğü gösterilmiştir. Ancak tekrarlayan enfeksiyonların ilk atak kadar ağır klinik tablo yaratmadığı ve hekim başvurusuna yol açacak düzeyde ağır seyretmediği görülmüştür (54). Bu nedenle rotavirus enfeksiyonunun ağır tablosu genellikle ilk atakta ve küçük yaşlarda görülmektedir.

Hastalığın ciddi klinik bulgularının gelişmesi için malnutrisyon önemli bir risk faktörüdür. Özellikle bu tip hastalarda protein ve karbonhidrat intoleransı daha sık görülmekte ve önemli morbiditeye yol açmaktadır. Süt çocukluğu döneminde rotavirus enfeksiyonunun geçici organik asidüri ve methemoglobinemiye yol açtığı ve hatta ani bebek ölüm sendromuna neden olduğu bilinmektedir (55). Rotavirus

ishali nedeniyle yatırılan hastaların yaklaşık 2/3'ünde karaciğer enzimlerinde 2 kat artış görülmektedir (56). Klinik olarak önemli olmayan bu enzim artışı, hastalığın düzelmesiyle beraber kendiliğinden normale dönmektedir.

Komplikasyonlar ve ölümler ise çoğunlukla dehidratasyon, elektrolit uygunsuzluğu ve asidoz sebebiyle görülmektedir. Ancak rotavirus bazı özel durumlarda diğer organ sistemlerini de etkileyecek bir klinik meydana getirebilmektedir. Özellikle bağışıklık sisteminin zayıf olduğu durumlarda (AIDS, ağır kombine immün yetmezlik, Di George Sendromu vb.) rotavirusun karaciğer ve böbreklerde çoğaldığı gösterilmiştir (57). Bu tip vakalarda rotavirus enfeksiyonu sadece ishale değil aynı zamanda solunum ve dolaşım sistemini de etkileyerek, daha ağır bir kliniğe yol açmakta ve mortalite insidansı artmaktadır. Santosham ve ark. yaptığı çalışmada(58), bronkopnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan çocukların solunum yolu sekresyonlarında rotavirus izole etmişlerdir .

Rotavirusun nadiren de olsa santral sinir sistemi tutulumuna neden olarak ensefalopati ya da meningoensefalit gibi ağır klinik tablolara yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (59,60). Yine nadiren de olsa rotavirusun morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden Reye Sendromuna neden olduğuna ilişkin olgu sunumları da bulunmaktadır (61).

2.7. Bulaş

Rotavirus, enfekte kişilerin dışkıında yüksek konantrasyonda bulunmaktadır. Enfekte insanların dışkıında 10^{10} - 10^{12} /mL kadar enfeksiyon partikülü bulunur ve enfeksiyonun olabilmesi için yaklaşık 1-10 kadar partikülün olması yeterlidir. Bu sebepten ötürü, fekal oral yol ile bulaşan virus çoğunlukla

hem yakın temas hem de ortak kullanılan eşyalar ile yayılmaktadır (49). Hem semptomatik hem de asemptomatik hastalar genellikle 7-10 gün boyunca rotavirüs partiküllerini etrafa yayarlar. Bu süre özellikle immün yetmezliği olan kişilerde bazen birkaç haftayı bulabilir. Virüsün yayılmasında kusma da önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle kreş, anaokulu, gündüz bakım evi ya da hastane gibi kalabalık ortamlarda salgınlar görülebilmektedir. Çalışmalarda rotavirusun kuru yüzeylerde 6-60 gün arasında canlı kalabildiği görülmüştür (50). Kreşlerde ortak kullanımda olan oyuncakların, hastanelerde ise telefon vb. eşyalar nedeniyle virusun yayılımı hızlı olabilmektedir. Bu tip temaslar sonrası kişilerin ellerinde %16 oranında canlı rotavirus tespit edilmiştir (51). Ayrıca rotavirusun, dışkı ile kontamine olmuş su, yiyecek ve damlacık yolu ile de bulaşabildiği gösterilmiştir. Özellikle kontamine su; salgınların ana nedenidir. Salgınlar neticesinde sağlık hizmetinin aktarımında güçlüklerin yanı sıra ciddi iş gücü kaybı da gerçekleşmektedir.

Musluk suyu zayıf bir dezenfektandır. Bu yüzden eller kesinlikle sabunla yıkanmalıdır. Temiz su kullanımı ve dikkatli el yıkama virüsün bulaşmasını azaltmada önemlidir. Kontamine yüzeylerin hemen dezenfekte edilmesi gerekir. Rotavirüs dezenfektanlara oldukça dirençlidir. Fenol, % 2 formalin, %5 lysol, %6 H₂O₂ ve % 80-95 etanol etkili dezenfektanlardır. Ayrıca %1 sodyum hipoklorid etkilidir, ancak fekal materyal aktivitesini azaltabilir, bu sebeple dezenfeksiyondan önce yüzeyler deterjanla temizlenmelidir. Klorheksidin, kloroform, eter ve pH 4-9'a dirençlidir (62).

2.8. Tanı

Rotavirus ishalinde genellikle sulu veya yumuşak dışkılama görülmekte ve çoğunlukla makroskopik olarak kan ya da mukus bulunmamaktadır. Mikroskopik olarak incelendiğinde ise genellikle lökosit görülmemekte ya da bazı vakalarda bazı sahalarda 1-2 lökosit saptanmaktadır. Yine aynı şekilde bazı vakalarda az sayıda eritrosit hücresi tespit edilirken, dışkıda gizli kan testi pozitif olabilmektedir.

Hastalığın ilk gününde dışkı örneklerinde 10 virus partikül/gr bulunmaktadır. İlerleyen günlerde ise ishalin şiddeti azalırken virus miktarında da azalma meydana gelmektedir. Dışkı yoluyla virus atılımı, yaklaşık 10 gün ya da bulguların düzelmesinden 2-3 gün sonra devam eder. İshal başlamadan önceki 2-3 günlük sürede de dışkıda genellikle rotavirus tespit edilmektedir. Bu yüzden bulaşıcılık en az 1 hafta devam eder.

Hastaneye yatırılan ağır vakalarda ise çoğunlukla malabsorpsiyon bulgusu olan karbonhidrat veya d-ksiloz testi pozitif bulunmaktadır. Ancak malabsorpsiyon bulgusu klinik olarak sadece vakaların %10'undan daha azında görülmektedir.

Dışkıda rotavirus saptamak için kullanılmakta olan testlerin çoğu ELİSA yöntemini kullanarak monoklonal antikorları aracılığıyla rotavirus antijenini tespit etmek temelindedir. Bunun dışında özgül serum kullanılarak virusun yüzeyinde bulunan grup A'ya özgül antijenleri tespit eden yöntemler de mevcuttur. Gelişmiş merkezlerde çoğunlukla araştırma amacıyla rotavirusu belirlemek için elektron mikroskobu, nükleik asit yöntemleri ve doku kültürleri kullanılmaktadır. Yalnızca taze dışkı örnekleri değil aynı zamanda uygun şekilde alınan rektal sürüntü

kültürlerinden de virusu saptamak mümkündür.

Günümüzde hastane laboratuvarlarında genellikle lateks agglütinasyon kitleri kullanılmaktadır. Tercih edilme nedeni yalnızca daha ucuz olması değil, aynı zamanda hızlı ve özgül sonuç vermesidir. Standart agglütinasyon yöntemi kullanıldığı için tecrübeli personel ya da altyapıya ihtiyaç duyulmaz. Paul ve ark. Bangladeş'te yaptığı çalışmada (63), akut ishal nedeniyle hastaneye yatırdıkları toplam 345 hastanın dışkı örneklerinde rotavirus tesbit etmek üzere Poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE), monoklonal antikor tabanlı enzim immünassay (EIA) ve lateks agglütinasyon testi (LAT) yöntemlerini karşılaştırmışlardır. PAGE yöntemi ile hastaların 86'sında (% 24.9) ve EIA yöntemi ile 70'inde (%20.9) rotavirus pozitif tespit edilmiştir. PAGE yöntemi standart olarak kabul edildiğinde, EIA ve LAT için duyarlılık sırasıyla % 75.6 ve % 70.9; özgüllük ise % 98.1 ve % 100 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla hastane şartlarında LAT yönteminin en ekonomik ve basit test olduğu anlaşılmaktadır. Salgın durumlarında ise serotipler arasındaki benzerliği ve kaynağın tespiti amacıyla kullanılan elektroforetiplendirme tekniği son yıllarda yerini monoklonal antikor kullanılan enzim immünassay (EIA) veya nükleik asit dizilimini gösteren yöntemlere bırakmıştır.

2.9. Tedavi

Rotavirüs ishalinin tedavisinde amaç ishal ve kusma sonucu oluşan sıvı ve elektrolit kaybını yerine koymaktır. Sıvı tedavisi yaşa ve sıvı kaybının derecesine göre yapılır. Dehidrate olmayan ve kusması devam etmeyen çocuklara yaşlarına uygun oral beslenmeye devam etmeleri önerilir. Dehidrate olmayan ve kusması

devam eden çocuklara evde sıvı alımını veya oral rehidrasyon sıvılarını (ORS) önermekte fayda vardır. Evde alınması tavsiye edilen sıvılar; su, anne sütü, çorba ve taze sıkılmış meyve sularıdır. Buna ek olarak her bir sulu dışkıda 10 mL/kg ve her bir kusmada 2 mL/kg oral rehidrasyon sıvısı verilmesi, kaybedilen gastrointestinal kaybı yerine koyarak dehidratasyonun önlenmesinde büyük önem taşır (48). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standartlarına göre oral rehidrasyon sıvısı formülü: sodyum 90 mmol/L; klorür 80 mmol/L; potasyum 20 mmol/L, sitrat 10 mmol/L ve glikoz 110 mmol/L olmak üzere toplam ozmolaritesi 310 mOsm/L'dir. Son yıllarda sodyum konsantrasyonu düşük oral rehidrasyon sıvılarının da etkili olduğu bulunmuştur (64).

Eğer oral rehidrasyon, sıvı ve elektrolit kaybını yerine koymaz veya hastada ciddi dehidratasyon var ve şokta ise derhal intravenöz sıvı verilmelidir. Bazı çocuklar ağır dehidrate olduğunda eğer abdominal distansiyon, barsak tıkanması, aşırı kusma veya letarjiden dolayı oral rehidrasyon solüsyonları alamıyorsa intravenöz rehidrasyona ihtiyaç duyabilir. Genellikle hemodinamik stabilite sağlanıncaya kadar serum fizyolojik veya laktatlı ringer solüsyonu 20-30 mL/kg verilir. Daha önceden klinik denemeler sonucu pek çok çocuğun başlangıçta 30 mL/kg intravenöz sıvının alımından sonra oral rehidrasyon sıvılarını tolere etmeye başlayabildiği belirlenmiştir. Şiddetli dehidrate olan çocuklar, intravenöz sıvı alımına kadar oral sıvı alımını sürdürebilirler. Sıvı kaybı devam ettiği sürece kaybın derecesine göre sıvı desteği sürdürülmelidir.

Ağır ishal ile ilişkili ölümler, oral rehidrasyon tedavisi ile başarılı bir şekilde azalmasına rağmen bazı çocuklar için problem olmaya devam etmektedir.

Çünkü oral rehidrasyon tedavisi düşük kalorilidir ve rehidrasyon ortaya çıktıktan mümkün olduğu kadar kısa bir süre sonra beslenmeye başlanması tavsiye edilir. Klasik diyet olarak akut ishal tedavisi için muz, pirinç ve elma püresi alınması bazı uzmanlar tarafından eleştirilmiş ve bu besinlerin düşük enerjili, az yağlı ve düşük proteinli olduğu belirtilmiştir. Çocukların yaşlarına uygun olarak kompleks karbonhidrat, et, yoğurt ve meyveleri içeren diyetleri tüketmeleri tavsiye edilmektedir (65).

Anne sütü sağlıklı bebeklerin beslenmesi için en iyi kaynak olmasına rağmen oral rehidrasyon solüsyonlarından daha fazla ozmolariteye ve daha az sodyuma sahiptir. Ayrıca anne sütünün karbonhidrat kaynağı olan laktoz, akut ishale eşlik eden ciddi disakkaridaz eksikliğinin olduğu vakalarda uygun olmayabilir. Yine de anti-rotaviral özellikleri olan laktoferrin ve laktadherin ve anti-rotaviral IgA anne sütünde bulunduğu için rotavirüs akut ishali olan bebeklerin anne sütü ile beslenmesinin tedavide yararı vardır. Bütün akut ishali olan yenidoğan bebeklerin anne sütü ile beslenmeye devam etmesi tavsiye edilmektedir. Yenidoğan bebek dehidrate ise oral rehidrasyon solüsyonları veya intravenöz sıvı tedavisi gereklidir (66).

Antiemetiklerin sedasyon, akatizi ve distoni gibi yan etkileri nedeni ile akut ishallerin tedavisinde rutin kullanılmaları önerilmemektedir. Antimotilite ve antisekretuar ilaçların da ishale karşı kullanılması tavsiye edilmemektedir. Opiat ve antikolinergik bazlı ilaçların çocuklar üzerinde toksisite, letarji, invajinasyon, koma ve hatta ölüm gibi yan etkileri belirlenmiştir (66).

Pek çok geniş spektrumlu antiviral ilaçların etkinliği in vivo şartlarda

rotavirüs replikasyonunun inhibitörü olarak araştırılmıştır. Anti-rotavirüs aktivitesine sahip çeşitli adenzin analogları bulunmuştur. Bu analogların viral mRNA'nın olgunlaşması için gerekli metilasyonu düzenlemede görevli olan S-adenozin homosisteinin hidroliz enziminin aktivitesini engelleyerek işlev gördüğü ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda raceadotril'in (enkephalinaz inhibitörü) rotavirüs ishalinin de içinde bulunduğu sulu ishali nedeniyle hastaneye yatan çocuk hastaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir, ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (67).

2.10. Rotavirustan Korunma

İnsan rotaviruslarını hücre kültüründe üretmenin zor olması nedeniyle, ilk rotavirus aşısı çalışmaları hücre kültüründe daha kolay üreyen hayvan rotavirusları zayıflatılarak başlatılmıştır. İnsanlarda denenen ilk rotavirus aşısı sığır türü RIT4237'dir. 1983 yılında geliştirilen bu canlı rotavirus aşısının şiddetli rotavirus ishali karşı etkili olabildiği, şiddetli ishallerde hafif ishallerden daha fazla etkin olduğu, hayvan rotavirus türlerinin insan türlerine karşı koruyucu olabileceği ve antikorların iyi bir koruma göstergesi olmadığı görülmüştür. Gambia, Rwanda gibi gelişmekte olan ülkelerde ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda yeterli koruyuculuk sağlamadığı gösterilmiş ve RIT4237 aşısı çalışmaları sonlandırılmıştır (68). Diğer hayvan kökenli rotavirus aşısı, sığır türü WC3 (P[5]G6) içermektedir. Bu rotavirus aşısının bebeklerde % 60-100 virüs nötralizan antikor ürettiği gösterilmiştir. Ancak, hastalıktan korumada değişken kapasitede olduğu görülmesi ve beklendiği kadar etkili olmaması nedeniyle bu aşısı da üretimden kaldırılmıştır (69). Hayvan kökenli aşılarla bu başarısız deneyimlere rağmen, çalışmalar

sürdürülmüş ve rotavirusların yeniden eşleşme özelliği sayesinde reassortant aşılar geliştirilmiştir. İlk aşıdan yaklaşık 15 yıl sonra bu yöntemle, serotip 3 RRV (maymun rotavirus) ile serotip 1 insan rotavirusu çaprazlanarak, yeni bir reassortant virus elde edilmiştir. Bu reassortant virus, hem serotip 1 insan rotavirusunun antijenik özelliklerini taşımakta, hem de RRV'nin hücre kültüründe kolay üreyebilme yeteneğine sahiptir. İlk reassortant rotavirus aşısı olan tetravalan maymun-insan reassortant rotavirus aşısı (RRV-TV, Rotashield, Wyeth-Lederle), ABD'de 31 Ağustos 1998'de ruhsat almış ve 1999 yılı rutin aşı şemasına dahil edilmiştir. Aşı, ağır rotavirus hastalığını önlemede oldukça etkili olmuştur. Ancak, rutin uygulandığı 9 ay içinde, 600.000 doz aşı ile 15 invajinasyon vakası bildirilmesi üzerine kullanımdan kaldırılmıştır. Geriye yönelik incelemeler, invajinasyon riskinin yaşa bağımlı olduğunu göstermiştir. İnvajinasyon vakalarının çoğu, aşının ilk dozu yapıldığında 90 gün ve üzerinde olan çocuklardır (70). RRV-TV aşısının ilk dozu 90 günden önce yapıldığında invajinasyon riskinin düşük olduğu görülmektedir. Üretimi durdurulmuş olmasına rağmen, RRV-TV aşısının (Rotashield) halen FDA onayı bulunmaktadır.

2.10.1. Yeni Rotavirus Aşıları

Bu umut kırıcı deneyime rağmen rotavirus aşısı çalışmaları sürdürülmüştür. İki yeni rotavirus aşısı (monovalan human rotavirus aşısı [Rotarix, GlaxoSmithKline] ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı [RotaTaq, Merck]) ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmış ve 2006 yılından itibaren bu iki aşı 100'den fazla ülkede ruhsat alarak kullanıma girmiştir (71).

2.10.1.1. Human Rotavirus Aşısı (HRV, Rotarix)

G1P1A[8] suşunu içeren, canlı, attenüe, insan rotavirus aşısıdır. Human rotavirus aşısı (HRV), korunmada homotipik antikor yanıtı kadar heterotipik antikor yanıtının da önemli olduğu savına dayanır. HRV, tekrarlanan doğal enfeksiyonlar ardından çapraz korunma gelişmesi gözlemini ve sığır ve maymun rotavirusu kökenli insan reassortant aşılar arasında çapraz korunma olduğunu gösteren bulguları temel almaktadır (10). Gerçekten, HRV ile sadece homolog G1 enfeksiyonuna karşı değil, aynı zamanda gelişmekte olan ülkelerde sık görülen G9 serotipi de dahil olmak üzere tüm rotavirus serotiplerine karşı korunma sağlandığı gösterilmiştir (53,72).

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

2.10.1.2. Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı (PRV, Rotateq)

WC-3 bovine rotavirus G6 P5 [7] ile insan VP7 G1-G4 ve VP4 P1A[8] reassortantı beş bileşenli aşıdır. Aşının içerdiği 5 reassortant rotavirus, son 20 yılda gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde izole edilen suşların %85'inden fazlasını kapsar (73).

Koruyuculukta, serotipe özgü nötralizan antikorların (homotipik immünite) etkili olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla, PRV'de ılıman iklimlerde izole edilen rotavirus suşlarının %85'inden fazlasında bulunan G1-4 ve P1A[8] antijenlerine

yanıt tasarlanmıştır. Bu nedenle, tıpkı influenza virus aşılarda olduğu gibi beş bileşenli aşıda da, hızla değişen epidemiyolojik koşullarda değişiklik yapılması gerekebilir (74). Yine G9 tipinin yaygın olduğu ve G5, G6, G8 ve G10 suşlarının insidansının yüksek olduğu tropikal bölgelerde aşının koşullara uyumlu hale getirilmesi gereklidir (75).

Aşı oral yolla 3 doz uygulanır. İki doz arasında en az 4 hafta olması önerilir. PRV için önerilen aşı şeması 2, 4 ve 6. aylarda 3 doz şeklindedir (76). Likit formdadır. PRV aşısının da 2-8°C’de depolanması ve saklanması önerilir. Raf ömrü 24 aydır.

Tablo 2. İki yeni rotavirus aşısının özellikleri

	PRV (RotaTeq)	HRV (Rotarix)
Orjin, içeriği	Pentavalan siğir-insan reassortant aşı (WC-3 bovine/insan G1-G4 tip ve WC-3/insan P tip reassortantı)	Monovalan insan attenüe aşı (RIX 4414)
Düzy	6.7-12.4 107 pfu	105.8 pfu
Attenüasyon metodu	Hayvan suşu doğal olarak attenüe; reassortant 7-69 kez pasajlanıyor.	43 defa pasajlanma
Hücre	Vero hücresi	Vero hücresi
Ambalajlama	Tampon ile karışmış sıvı halde virus	Liyofilize virus ile tampon ayrı olarak çift bölmeli enjektörde
Tampon	Sitrat fosfat sukroz (2 ml)	Kalsiyum karbonat (1 ml)
Doz sayısı	3 oral doz	2 oral doz
Raf ömrü	24 ay	36 ay
Etkinlik (ağır rotavirus ishaline karşı)	%98*	%85*
İnvajinasyon	70.301 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı**	63.325 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı**
Aşı etileşimi (DBT,IPV,OPV,Hib,HBV,PCV7)	Yok	Yok
Avantajları	Güvenilir, immunojenitesi geniş,	Güvenilir, tek virus suşu olması,

2.10.2. Etkinlik ve Güvenirlik

Ruhsat almadan önce, iki yeni rotavirus aşısının (HRV ve PRV) etkinlik ve güvenilirliği, geniş saha çalışmaları ile değerlendirilmiştir (77,78). Yaklaşık 130.000 bebekte yapılan ruhsat öncesi çalışmaların sonuçları, her iki yeni rotavirus aşısının ishale, özellikle ciddi ishale karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını göstermiştir. Human rotavirus aşısının etkinliği ve güvenilirliği, 11 Güney Amerika ülkesinde yapılan 63.225 bebeğin (31.673 bebek aşı, 31.552 bebek plasebo grubu) katıldığı, çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir (77).

Bu geniş çalışmanın sonuçları, aşının etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir. HRV, özellikle ağır rotavirus isheline karşı yüksek korunma sağlar ve invajinasyon gibi önemli bir yan etkiye yol açmaz. Aşının ilk salgın mevsiminde herhangi bir rotavirus isheline karşı etkinliği % 73, Vesikari ölçeğine göre hastane yatışı gerektiren şiddetli rotavirus isheline karşı etkinliği % 85, ağır dehidratasyonla seyreden rotavirus isheline karşı etkinliği ise % 100 olarak saptanmıştır (28). İkinci yılda ise, HRV'nin koruyuculuğunun rotavirus isheline karşı % 72, ağır rotavirus isheline karşı % 87 gibi yüksek oranda sürdüğü gösterilmiştir. HRV aşısı, sadece G1'in neden olduğu ağır rotavirus isheline karşı değil (% 96), diğer serotiplere, G3'e (% 94), G4'e (% 95), G9'a (% 95) ve G2'ye karşı da (% 86) koruma sağlar (77).

Pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla da, çok merkezli (Finlandiya, ABD, orta

Amerika ülkeleri, İsveç, Almanya, Belçika, İtalya ve Tayvan) plasebo kontrollü geniş bir çalışma yapılmış (78) ve 71.725 bebekte yapılan bu çalışmada, PRV aşısının etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Aşılama sonrası ilk rotavirus mevsimi boyunca herhangi bir rotavirus ishaline karşı etkinliğinin % 74 (Clark ölçeği ile), şiddetli rotavirus ishaline karşı etkinliğinin ise % 98 olduğu saptanmıştır. ABD’de rutin PRV aşılması, 5 yaş altı çocuklarda 255.000 hekim başvurusunu, 137.000 acil servis başvurusunu, 44.000 hastane yatışını ve 113 ölümü önlemiştir.

Avrupa’da yapılan çalışmalarda da, rotavirus aşılmasının maliyet etkin bir uygulama olduğu ve rotavirus ishalinin medikal ve finansal yükünü azalttığı gösterilmiştir (79).

Aşılama sonrası 2 yıllık izlemde rotavirusa bağlı hastane yatışlarının % 96, acil servis başvurularının % 94 ve hekim başvurularının % 87 azaldığı gözlenmiştir. Son olarak, aşının 3 yıllık izlem sonuçları yayınlanmış ve 3. yılda da rotavirusa bağlı hastane yatışları ve acil servis başvurularının % 94 azaldığı bildirilmiştir (80).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan respiratuvar ve enterik virus surveyansı, aşı öncesi 1999-2006 yılları ile aşı sonrası 2007-2008 rotavirus sezonları karşılaştırıldığında, rotavirus prevalansında ortalama % 67 azalma olduğunu göstermiştir (81). En yüksek sezonla karşılaştırıldığında bu azalma % 88’dir. Aşı uygulaması ile rotavirus sezonunda 12 haftalık bir kısalma olmuştur (82).

Amerika Birleşik Devletleri’nde ruhsat aldıktan sonra, 1 Şubat 2006- 15

Ağustos 2007 arasında, yaklaşık 9.1 milyon PRV (RotaTeq) doz uygulanmıştır. Bu dönemde aşı yan etkileri, VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) tarafından sıkı bir şekilde izlenmiştir. Market sonrası sürveys, PRV'nin ruhsat almasından sonra rapor edilen invajinasyon oranlarının beklenen oranlardan yüksek olmadığını göstermiştir ve CDC rutin rotavirus aşılmasının aynı şemayla devam edilmesini tekrar önermiştir (83).

Güney ve Orta Amerika ülkeleri, ABD ve Avrupa'da HRV (rotarix) yan etki izlemi yapılmaktadır (84). Meksika'da Sosyal Güvenlik Enstitüsü (*Instituto Mexicano de la Seguridad Social*) bir milyondan fazla çocuğu aşılama öncesi ve sonrası invajinasyon riski açısından izlemektedir. Yaklaşık 40 milyon kişiyi kapsayan bu sistemde 575.000 doğum kohortunda sadece invajinasyon değil alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) gibi ek durumların da izlemi yapılmaktadır.

Ayrıca, üretici firma Almanya ve İngiltere'de invajinasyon sürveysi yapmaktadır (84). Avrupa'da yapılan izlem çalışması (*European Rotavirus Surveillance network*), HRV ile invajinasyon sıklığının artmadığını, tam tersine aşılananlarda invajinasyonun beklenenden daha az görüldüğünü göstermiştir. Yan etki insidansı 6.5/100.000 olarak verilmektedir (85). Pentavalan rotavirus aşısının invajinasyon dışında görülebilecek olası yan etkilerinin değerlendirildiği, 11722 çocukta yapılan REST çalışmasında, 42 günlük izlem içerisinde, ishal, kusma, ateş, irritabilite ve hemotokezya gibi olası yan etkilerin plasebodan fazla olmadığı saptanmıştır (70). Böylece aşının sadece invajinasyon için değil diğer olası yan etkiler açısından da güvenilir olduğu gösterilmiştir.

2.10.3. Kontrendikasyon ve Önlemler

Aşı ile ilgili tek kontrendikasyon, aşı veya aşı bileşenlerine karşı ciddi allerjik reaksiyon olarak bildirilmektedir (76). Aşı veya aşı bileşenlerine aşırı duyarlı olan veya önceki dozlarda bu tip reaksiyon geçiren bebeklere aşı uygulanamaz. Diğer aşılar için olduğu gibi, ateşli veya ateşsiz hafif hastalık rotavirus aşısı için de engel değildir. Orta ve şiddetli hastalığı olan bebekler, hastalığın akut fazı iyileşir iyileşmez aşılanabilir. Hafif ishal, aşı yapılması için engel oluşturmaz, orta ve şiddetli ishal olgularında aşılanmanın ertelenmesi önerilmektedir. Rotavirus aşı şeması tamamlanmadan önce rotavirus ishali geçiren bebeklere rotavirus aşısının başlanması veya aşılama şemasının tamamlanması önerilmektedir (76). Çünkü, ilk doğal enfeksiyon genellikle kısmi bağışıklık sağlar. Anne sütü emme aşı etkinliğini azaltmaz.

2.10.4. Rotavirus Aşıları için Yeni Öneriler

Rotavirus aşılarının, HRV için 2-4 ay şeması ile 2 doz, PRV için 2-4-6. ay şemasıyla 3 doz uygulanması önerilir. Son olarak, CDC'nin rotavirus aşı önerilerinde bazı değişiklikler olmuştur (Tablo 3). Önceden rotavirus aşılarının ilk dozunun 12 haftadan önce yapılması önerilmekteyken (76), artık ilk aşı dozunun 14 hafta 6 güne kadar yapılabilceği bildirilmektedir (81). Aşının son dozunun tamamlanma süresi de HRV için 24. hafta, PRV için 32. hafta olarak önerilirken, şimdi bu süre her iki rotavirus aşısı için 34 hafta 6 güne uzatılmıştır (81). Böylece, PRV için aşılama süresi 2006'da önerilenden 2 hafta, HRV için ise 2006'da önerilenden 10 hafta daha ileriye çekilmiştir; ancak yine de aşı 35. haftadan sonra uygulanmamalıdır.

Tablo 3. Rotavirus için yeni öneriler

	PRV(Rotateq)	HRV(Rotarix)
Doz sayısı	3	2
Önerilen şema	2-4-6.aylar	2-4.aylar
İlk doz için min. yaş	6 hafta	6 hafta
İlk doz için maks. yaş	14 hft 6 gün	14 hft 6 gün
İki doz arasındaki min. süre	4 hft	4 hft
Son doz için maks. yaş	34 hft 6 gün	34 hft 6 gün

Aşı yapıldıktan hemen sonra bebeğin kusması veya tükürmesi durumunda tekrar aşı uygulamasına gerek olmadığı bildirilmektedir (76). Daha sonraki rotavirus aşı dozlarının önerilen aralıklarla verilmesi önerilir.

Bu öneri ilave dozların etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri olmaması nedeniyle yapılmıştır. Ancak, bu önerinin yeni bilgiler ışığında tekrar tartışılması gereklidir.

Rotavirus aşılı, DBT, DTaB, Hib, IPV, hepatit B ve konjuge pnömokok aşılı ile birlikte uygulanabilir (86). Bir çalışmada, rotavirus aşısı (HRV) OPV ile birlikte, en az 2 hafta önce veya sonra uygulandığında etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (87). Amerikan Pediatri Akademisi, rotavirus aşısının oral polio aşısı ile birlikte uygulanması ile ilgili yeterli veri bulunmamasına rağmen, çalışmalar tamamlanmaya kadar, birlikte uygulanmasında bir sakınca olmadığını bildirmektedir (76). Güney Amerika’da yapılan bir çalışmada, HRV’nin OPV ile birlikte uygulanması durumunda, seropozitiflik ve korunma oranlarının değişmediği gösterilmiştir (86). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), gelişmekte olan

ülkelerde rotavirus aşısının OPV ile birlikte uygulanmasını önermektedir (88). Bir rotavirus aşısı ile başlanan aşılama, mümkünse, aynı rotavirus aşısı ile tamamlanmalıdır. Farklı tiplerle aşılama konusunda yeterli veri yoktur. Farklı tiplerle aşılamanın, tek bir aşı ile yapılana göre ilave risk getirdiği teorik olarak düşünülmemektedir. Bu nedenle, aynı aşı bulunamadığı durumlarda, aşılamanın yarım bırakılması yerine şemanın diğer rotavirus aşısı ile tamamlanması önerilir.

2.10.5. Özel durumlarda aşılama

Prematüre Bebekler. Prematüre bebekler, transplasental antikor geçişi olmadığı için, normal yenidoğanlara göre daha fazla rotavirus enfeksiyon riski taşırlar. Yaşamın ilk yılında viral ishal nedeni ile hastaneye yatışların, prematürelere göreceli olarak daha fazla olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Şimdiye dek az sayıda bebekle çalışma yapılmasına karşın, sonuçlar prematürelerin aşuya yanıtının term bebeklerle aynı olduğunu göstermektedir. PRV ile 2070 prematüre bebekte (25-36 haftalık) yapılan bir çalışmada, prematürlerde PRV aşısının etkinliği ve güvenilirliğinin term bebeklerle aynı olduğu gösterilmiştir (87). Bu seride hiçbir invajinasyon vakasına rastlanmamıştır. Plaseboya göre yan etki insidansı benzer bulunmuştur. Çok düşük doğum tartılı bebekte maternal antikor konsantrasyonu düşük olacağından bu bebeklerde aşuya karşı reaksiyon beklenebilir. Özetle, aşılamanın yararı teorik risklerden fazla olduğu için, prematüre bebeklerin rotavirusa karşı aşılınmaları önerilir (76). Rotavirus aşısı yapılması için prematüre bebek, en az 6 haftalık olmalı, klinik olarak dengeli olmalı ve ilk doz hastaneden çıkış anında veya çıkıştan sonra verilmelidir.

İmmün yetmezlik

Rotavirus aşısının immün yetmezlikli çocuğa uygulanmasına, aşılamanın risk ve yararlarının göz önüne alınarak karar verilmelidir. Konjenital immün yetmezlikli hastalara ve kemik iliği transplantasyonu veya solid organ transplantasyonu olanlara uygulandığında ciddi, uzamış, hatta ölümcül rotavirus ishali görülebilir. Bu grup hastalarda etkinlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır. Bu nedenle, çalışmalar tamamlanana kadar immün yetmezlikli hastalara rotavirus aşısı yapılmaması önerilir (76). Aynı öneri immünsüpresif tedavi alanlar, lösemili, lenfomalı ve HIV (+) olgular için de geçerlidir. İmmün yetmezliği veya şüphesi olan bireylerle yaşayan bebeklere rotavirus aşısı yapılabilir (94). Bu bebekler aşılanırken PRV'den sonra virus yayılımının daha az olması göz önüne alınabilir.

Kronik gastrointestinal hastalık. Kronik gastrointestinal hastalığı (konjenital malabsorpsion sendromu, Hirschprung hastalığı, kısa barsak sendromu veya nedeni bilinmeyen kusma gibi durumlar) olan bebeklerde rotavirus aşısı uygulaması ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. Aşı kararı, olası risk ve yararlar göz önünde tutularak verilmelidir.

Daha önceden var olan gastrointestinal hastalık için, immünsüpresif tedavi gören olgular dışında, bu çocukların aşıdan yarar görebileceği düşünülmektedir (76). Rotavirus aşılarının çok geniş serilerde invajinasyon ile bir ilişkisi olmadığı gösterilmekle birlikte yine de, daha evvel invajinasyon geçirmiş olan olgulara önerilmez.

Diğer bazı durumlar. Daha önce kan veya kan ürünleri transfüzyonu yapılan veya immünglobülin preparatı verilen bebeklere aşının 42 gün sonra yapılması önerilmekteyken; bebek aşı başlanıncaya kadar 13 haftalıktan büyük olacaksa, bu sürenin kısa tutulabileceği, herhangi bir zaman aralığıyla yapılabileceği bildirilmiştir (88) (İki doz arasındaki minimum süre 4 hafta; son doz için maksimum yaş 34 hafta 6 gün). Gebe bir kadınla aynı evde yaşayan bebek aşılanabilir. Doğurganlık yaşında olan kadınların çoğunda rotavirusa karşı oluşmuş bağışıklık vardır. Olası temasta bu sebepten dolayı hastalık riski çok düşüktür.

2.8.6 Aşılama sonrası virus yayılımı

Fekal yayılım gerek dışkıda antijen bakılarak, gerekse canlı virus yayılımı değerlendirilerek incelenmiştir. Aşılama sonrası virus yayılımı, HRV için ilk dozdan sonra 7. günde % 50-80, ikinci dozdan sonra % 4-18 olarak gözlemlenmiştir (89). İlk dozdan sonra 60. günde hiçbir çocukta virus atılımı olmamıştır. PRV için aşılama sonrası canlı virus yayılımı, ilk dozdan 4-6 gün sonra % 13 saptanmıştır. İkinci ve üçüncü PRV dozundan sonra hiçbir çocukta canlı virus atılımı gözlenmemiştir (81). Aşılama sonrası virus bulaşı epidemiyolojik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Ancak, aşılanmış bir bebek herhangi bir nedenle hastaneye yatırılırsa aşı virusunun yayılımını önlemek için standart önlemler dışında herhangi bir özel önlem alınması önerilmez.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Katılımcılar ve Çalışma Tasarımı

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran bebeklerde 3 doz uygulanan Rotateq rotavirus aşısının klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Aşının etkinliğinin saptanması için, poliklinik başvurusunda ailelere rotavirus aşısı hakkında bilgi verilmiş ve kabul eden ailelerin bebeklerine rotavirus aşısı uygulanmıştır. Bilgilendirme sonrasında aşı yaptırmak istemeyen ailelerin bebekleri kontrol grubunda takip edilmiştir.

Her iki grupta ishal sıklıkları karşılaştırılmış, ishal olgularında hangi serotiplerin görüldüğüne bakılarak aşının içindeki serotiplerle karşılaştırılmış, serotipe özel koruma ve çapraz koruma oranları, uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Ayrıca ishale neden olabilecek diğer nedenler dışkı tetkik ve kültür ile değerlendirilmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniği'ne 1 Mayıs 2008 tarihinden itibaren başvuran 8-12 haftalık bebekler çalışma kapsamına alınmıştır.

Araştırmaya katılma kriterleri:

- 1) Doğum kilosu (>2500 gr)
- 2) Herhangi bir kronik sistemik hastalığı ya da malformasyonu olmamak
- 3) Daha önceden tanı almış bir rotavirus enfeksiyonu geçirmemiş olmak
- 4) Aşıya geldiği gün kusma ve ishali olmamak

5) Evde immun yetmezlik tanısı almış ya da gebe olan aile bireyi olmamak olarak belirlenmiştir.

Çalışmada aşı grubu 299 bebek (% 54.3), kontrol grubu ise 251 bebekten (% 45.7) oluşmuştur. Çalışmaya katılan bebeklerin ebeveynlerine rotavirus enfeksiyonu ve çalışma hakkında bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmış ve imza atan ailelerin bebeklerine 4-8 hafta ara ile 3 doz Rotateq aşısı ağızdan uygulanmıştır. Aşılar Merck firmasından temin edilmiştir. Kontrol grubuna ise rotavirus aşısı uygulanmayıp, bu grup bir rotavirus mevsimi boyunca ishal olma açısından aşı grubu gibi izlenmiştir. İshal olma durumu " her zamankinden fazla sayı ve kıvamda dışkılama" olarak tanımlanmıştır. Rotavirus aşısı yapılan ve yapılmayan gruptaki bebeklere, takvim yaşı uygun olarak Hepatit B, 5'li karma (Difteri-Boğmaca-Tetanoz-İnaktif Polio-H.İnfluenza), BCG (2. aylık bebeklere) uygulanırken, OPV aşısı uygulanmamıştır. Aşı uygulanan ailelere ayrıca yan etki izlemi için bir günlük verilmiş, aşı sonrası 2. gün telefonla yan etki izlemi yapılmıştır.

Etkinlik izlemi amacıyla bir yıl boyunca ishal tanımına uyan her durum için izlem yapılmıştır. Araştırmaya katılan her bebeğin ailesine bebeğin ishal olması durumunda başvurabileceği irtibat numarası sağlanmış, ayrıca her aile 2 haftada bir aranarak aktif sörveyans yapılmıştır.

Bebekleri ishal olduğu için arayan ailelere ishalin başlangıç zamanı sorulmuş, ishal süresi 72 saati geçmemiş olgulardan bebeğin dışkısını en geç 30 dk içerisinde Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırması istenmiştir. Tüm ishalleri olgulardan günlük dışkılama sayısı, kusma varlığı ve sayısı, ateş varlığı ve derecesi

öğrenilmiştir. Bebeğin ishal olduğunu bildiren aileler 5 gün sonra yeniden aranmış; ishalin kaç gün sürdüğü/ devam edip etmediği, tedavi verilip verilmediği ve alınan tedavi tipi ve rehidrasyon gerekliliği sorulmuş ve kaydedilmiştir. Klinik ağırlık derecesi Vesikari tarafından tanımlanan sayısal skora göre belirlenmiştir (Tablo 4). Bu skora göre ≤ 5 puan alanlar hafif, 6-10 arası puan alanlar orta, ≥ 11 puan alanlar ağır hastalık olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4. Rotavirüs ishali sayısal skora sistemi

Bulgular	Puan
İshalin süresi (gün) 1-4 5 > 6	1 2 3
Maksimum dışkılama sayısı/24 saat 1-3 4-5 > 6	1 2 3
Kusmanın süresi (gün) 1 3 > 3	1 2 3
Maksimum kusma sayısı/24 saat 1 2-4 > 5	1 2 3
Ateş < 37.0° C 37.1-38.4° C 38.5-38.9° C > 39° C	0 1 2 3
Dehidratasyon Yok %1-5 > %6	0 2 3
Tedavi Yok Rehidratasyon Hastaneye yatış	0 1 2

Laboratuvar Çalışmaları

İshal olduğu tespit edilen bebeklerden dışkılarını doğrudan mikrobiyoloji laboratuvarına getirmeleri istenmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarına getirilen dışkı örnekleri çalışma zamanına kadar -80° C’de saklanmıştır. Bir rotavirus sezonu süresince hastalar takip edilmiş ve ishal olduklarında ELİSA (Rotaclone Meridien, USA) yöntemi ile ishal etkeninin rotavirus olup olmadığı araştırılmıştır. Rotavirus (+) tespit edilen örneklere SDS-PAGE ile elektroforetleme yapılmıştır. VP4 ve VP7 bölgelerini çoğaltarak RT-PCR yapılmış; G ve P tipler belirlenmiştir. G1-9 ve P1-8 için 2.tur PCR yapılmış, tiplendirilemeyen örneklere DNA dizi analizi yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayara aktarıldıktan sonra SPSS Version 11.5 istatistik paket programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde ve aritmetik ortalama±standart sapmalar şeklinde sunulmuştur. İki grup arasında nominal değişkenlerin karşılaştırması Ki-Kare testi ile yapıp, sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında ise verilerin normal dağılıma uygunlukları histogram, p-p grafiği ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Mayıs 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında çalışma kriterlerine uyan 550 bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan çocukların 299'u aşı grubu (% 54.3) içerisinde yer alırken 251'i (% 45.7) kontrol grubu içinde yer almıştır. Çalışmanın devam ettiği dönemde aşı grubundan 7 bebeğin (% 1.2), rotavirus aşısının 2 ve/veya 3. dozunu yaptırmadığı öğrenilmiş; bu bebekler çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya katılan bebeklerin 287'si (% 52.8) kız; 256'sı (% 47.2) erkek bebektir. Aşı grubu 132 erkek bebek (% 45.0), 160 kız bebekten (% 55.0) oluşurken; kontrol grubu 124 erkek bebek (% 49.0) ve 127 kız bebekten (% 51.0) meydana gelmiştir.

Çalışmaya katılan 543 bebeğin annelerinin eğitim durumları sorgulandığında 42 annenin ilkokul eğitimi aldığı (% 7.7), 34 annenin ortaokul eğitimi aldığı (% 6.3), 169 annenin lise eğitimi aldığı (% 31.1), 298 annenin de lisans ve yüksek lisans eğitimi aldığı (% 1.8) öğrenilmiştir.

Çalışmaya katılan babaların eğitim durumu sorgulandığında ise 23 babanın ilkokul eğitimi aldığı (% 4.2), 39 babanın ortaokul eğitimi aldığı (% 7.2), 135 babanın lise eğitimi aldığı (% 24.9), 346 babanın ise lisans ve üzeri eğitim aldığı öğrenilmiştir (% 63.7).

Çalışmaya alınan bebeklerin ailelerinin özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Buna göre rotavirus aşısı olan grupta en düşük anne yaşı 17, en yüksek anne yaşı 42 ortanca yaş 29.5 ve ortalama yaş 29.5 ± 4.90 yıl; rotavirus aşısı olmayan grupta en düşük anne yaşı 20, en yüksek anne yaşı 43, ortanca yaş 28 ve ortalama yaş ise 29.12 ± 5.01 yıl olarak bulunmuştur.

Rotavirus aşısı olan grupta en düşük baba yaşı 23, en yüksek baba yaşı 56, baba ortalama yaş 32, ortalama baba yaşı 33.17 ± 5.60 yıl; rotavirus aşısı olmayan grupta en düşük baba yaşı 23, en yüksek baba yaşı 48, ortalama yaş 32 ve ortalama yaş da 32.97 ± 5.38 yıl olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan bebeklerin hane halkı sayısı değerlendirildiğinde rotavirus aşısı olan grupta en düşük hane sayısı 3, en yüksek hane halkı sayısı 7, ortalama 3, ortalama hane halkı sayısı ise 3.59 ± 0.795 olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Rotavirus aşısı yapılan ve yapılmayan gruplarda anne yaşı, baba yaşı, evde yaşayan kişi sayısı ve kardeş sayısı ortalama, standart sapma, ortalama, minimum ve maksimum değerlerinin dağılımı

	Rotavirus aşısı yapılmış	Rotavirus aşısı yapılmamış	P
Anne yaşı (yıl)			
Ortalama+stand. sapma	29.50 ± 4.90	29.12 ± 5.01	0.144
Ortanca(min., max.)	29 (17-42)	28 (20-43)	
Baba yaşı (yıl)			
Ortalama+stand. sapma	33.17 ± 5.60	32.97 ± 5.38	0.796
Ortanca(min., max.)	32 (23-56)	32 (23-48)	
Evde yaşayan insan sayısı			
Ortalama+stand. sapma	3.59 ± 0.79	3.67 ± 0.79	0.167
Ortanca(min., max.)	3 (3-7)	4 (3-7)	
Kardeş sayısı			
Ortalama+stand. sapma	0.46 ± 0.63	0.53 ± 0.65	0.182
Ortanca(min., max.)	0 (0-3)	0 (0-3)	

Gruplar arasında; anne yaşı ($p=0.144$), baba yaşı ($p=0.796$), ev halkı sayısı

(p=0.167) ve bebeğin kaçınıcı çocuk olduğu (p=0.182) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmada izlenen 543 bebeğin 133'ünde (% 24.5) aşı yan etkisi olduğu öğrenilmiştir (Tablo 6). Yan etki bildiren ailelerin bebeklerinin 46'sının (% 34.6) rotavirus aşısı yapılmamış gruba, 87'sinin ise (% 65.4) rotavirus aşısı yapılmış gruba dahil olduğu (p= 0.02) görülmüştür.

Yan etki bildiren 133 ebeveyne yan etkilerin neler olduğu sorulduğunda 15 bebekte ateş (% 11.2), 107 bebekte huzursuzluk (% 79.9), 8 bebekte ishal (% 6.0), 3 bebekte kusma (% 2.2) ve 1 bebekte de emmeme-iştahsızlık (% 0.7) tespit edilmiştir.

Tablo 6. Rotavirus aşısı yapılan ve yapılmayan bebeklerde aşılardan sonrasi yan etki

		GRUP		Toplam	
		ası yapılmamış	ası yapılmış		
YAN ETKİ	Ateş	Sayı	6	8	14
		Yan etkiler içinde yüzde	%42,9	%57,1	%100,0
		Toplamda yüzde	%4,5	%6,0	%10,5
	huzursuzluk	Sayı	40	67	107
		Yan etkiler içinde yüzde	%37,4	%62,6	%100,0
		Toplamda yüzde	%30,1	%50,4	%80,5
	ishal	Sayı	0	8	8
		Yan etkiler içinde yüzde	%0	%100,0	%100,0
		Toplamda yüzde	%0	%6,0	%6,0
	kusma	Sayı	0	3	3
		Yan etkiler içinde yüzde	%0	%100,0	%100,0
		Toplamda yüzde	%0	%2,3	%2,3
	emmeme,iştahsızlık	Sayı	0	1	1
		Yan etkiler içinde yüzde	%0	%100,0	%100,0
		Toplamda yüzde	%0	%8	%8
Toplam	Sayı	46	87	133	
	Yan etkiler içinde yüzde	%34,6	%65,4	%100,0	
	Toplamda yüzde	%34,6	%65,4	%100,0	

Mayıs 2008 – Haziran 2009 tarihleri arasında bebeklerin takipleri, telefonla aktif surveyans yöntemi ile yapılmış ve ailelere bebeklerinin ishal olup olmadığı sorulmuş ve her aramada ailelere bebeklerinin ishal olması durumunda aramaları istenmiştir.

Bu aramalarda, 543 bebekten en az bir kez ishal olduğu öğrenilen 108 bebek (% 19.9) olduğu, 108 bebeğin bu süre zarfında toplam 124 kez ishal olduğu öğrenilmiştir (İshal episod hızı % 22.5). Rotavirus aşısı olmayan grupta ishal görülme sıklığı % 15.9 (n=40), rotavirus aşısı olan grupta ise ishal görülme sıklığı % 23.3 (n=68) olarak bulunmuştur Rotavirus aşısı olan ve olmayan grup arasında ishal görülme açısından istatistiksel fark olduğu; aşı olan 292 bebeğin 68'inin (% 23.3) ishal olduğu, rotavirus aşısı olmayan 251 bebekten ise 40'nın (% 15.9) ishal olduğu tespit edilmiştir (p= 0.04). İshal olan 108 bebekten 53'ü (% 49.1) toplam 63 dışkı örneği alınmıştır. Dışkı getirim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğu (p= 0.009); aşı grubundakilerin daha yüksek oranda örnek getirdiği görülmüştür.

İshal olma durumu mevsimlere göre değerlendirildiğinde 124 ishal tablosunun 38'inin (% 31.8) kış döneminde gerçekleştiği, 37 ishalin (% 29.8) yaz döneminde, 28 ishalin sonbahar döneminde (% 22.5) ve 21 (% 16.9) ishalin ise ilkbahar döneminde gerçekleştiği tespit edilmiştir. Kış döneminde gerçekleşen 38 ishalin 23'ünün (% 60.5) rotavirus aşısı olmamış, 15'inin (% 39.5) rotavirus aşısı olmuş gruba ait olduğu; yaz döneminde gerçekleşen 37 ishalin 29'unun (% 78.3) rotavirus aşısı olan gruba, 8'inin ise (% 21.7) rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba ait olduğu tespit edilmiştir.

İshal olduğu öğrenilen 108 bebeğin ishalinin şiddeti, Vesikari Skorlama Ölçeği baz alınarak değerlendirilmiştir.

Rotavirus aşısı yaptırmış olan grupta en düşük ishal skoru 1, en yüksek ishal skoru 11, ortanca ishal skoru değeri 2, ortalama ishal skoru ise 2.42 ± 2.21 olarak tespit edilmiştir.

Rotavirus aşısı yaptırmamış olan grupta en düşük ishal skoru 1, en yüksek ishal skoru 11, ortanca ishal skor değeri 1, ortalama ishal skoru 2.39 ± 2.32 olarak tespit edilmiştir.

İshal bildirimini yapan toplam 108 bebekten skorları göz önünde bulundurulduğunda sadece 2'sinin (% 1.9) Vesikari ishal skorlaması baz alındığında 11 ve üzeri skora sahip olduğu görülmüş ve "ciddi ishal" olarak değerlendirilmiştir. Ciddi ishal tablosundaki 2 örnekten 1'inin (% 50) rotavirus aşısı yaptırmış olan grupta, 1'inin ise (% 50) rotavirus aşısı yaptırmamış olan grupta yer aldığı ve iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadığı saptanmıştır ($p=1.000$).

Dört bebeğin (% 3.8) orta şiddette ishal tablosunda olduğu, bunlardan 1'inin (% 25) rotavirus aşısı yaptırmış olan grupta olduğu, 3'ünün (% 75) ise rotavirus aşısı yaptırmamış olan grupta olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olduğu saptanmıştır ($p=0.022$). Rotavirus aşısı olan grupta orta şiddette ishal olma oranının, rotavirus aşısı olmayan gruba göre daha az olduğu görülmüştür.

En az 1 kez ishal görülen bebekler ile hiç ishal görülmeyen bebeklerin anne ve baba eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Bebeklerin ishal olmasıyla kardeş sahibi olması arasındaki ilişki Tablo 7’de görülmektedir. Buna göre en az 1 kez ishal olan bebekler ile ishal görülmeyen bebekler kardeşlerinin olma durumu yönünden değerlendirildiğinde kardeşi olmayanlarda ishal görülme durumunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p= 0.009).

Tablo 7. İshal görülme durumu ile kardeşe sahip olma arasındaki ilişki

		İshal görülen ve görülmeyen bebekler		Toplam	
		takiplerde ishal görülmeyen	en az bir kez ishal görülen		
Kardeşi var mı ?	Evet	Sayı	193	33	226
		Kardeşi var mı içindeki yüzde	85,4%	14,6%	100,0%
		Toplamda yüzde	35,5%	6,1%	41,6%
	Hayır	Sayı	242	75	317
		Kardeşi var mı içindeki yüzde	76,3%	23,7%	100,0%
		Toplamda yüzde	44,6%	13,8%	58,4%
Toplam	Sayı	435	108	543	
	Kardeşi var mı içindeki yüzde	80,1%	19,9%	100,0%	
	Toplamda yüzde	80,1%	19,9%	100,0%	

En az 1 kez ishal görülen bebekler ile ishal görülmeyen bebekler, kaçınıcı çocuk oldukları yönünden değerlendirildiğinde; iki grup arasında istatistiksel anlamda fark saptanmıştır (p= 0.045) (Tablo 8).

Tablo 8. İshal görülme durumu ile bebeğin kaçınıcı çocuk olduğu arasındaki ilişki

			İshal görülen ve görülmeyen bebekler		Toplam
			takiplerde ishal görülmeyen	en az bir kez ishal görülen	
Kaçınıcı Çocuk	1,00	Sayı	248	76	324
		Kaçınıcı çocuk içindeki yüzde	%76,5	%23,5	%100,0
		Toplam yüzde	%45,7	%14,0	%59,7
	2,00	Sayı	150	29	179
		Kaçınıcı çocuk içindeki yüzde	%83,8	%16,2	%100,0
		Toplam yüzde	%27,6	%5,3	%33,0
	3,00	Sayı	35	3	38
		Kaçınıcı çocuk içindeki yüzde	%92,1	%7,9	%100,0
		Toplam yüzde	%6,4	%6,6	%7,0
	4,00	Sayı	2	0	2
		Kaçınıcı çocuk içindeki yüzde	%100,0	,0%0,0	%100,0
		Toplam yüzde	,4%4,4	,0%0,0	%4,4
Toplam	Sayı	435	108	543	
	Kaçınıcı çocuk içindeki yüzde	%80,1	%19,9	%100,0	
	Toplam yüzde	%80,1	19,9%19,9	%100,0	

Tablo 9. İshal görülme durumu ile kreşe giden kardeşi olması arasındaki ilişki

			İshal görülen ve görülmeyen bebekler		Toplam
			takiplerde ishal görülmeyen	en az bir kez ishal görülen	
*Kreş&Kardeş	kardesi var kreşe gitmiyor	Sayı	160	24	184
		Kreş % Kardeş içindeki yüzde	%87,0	%13,0	%100,0
		Toplamda yüzde	%70,8	%10,6	%81,4
	kreşe giden en az 1 kardeşi var	Sayı	33	9	42
		Kreş % Kardeş içindeki yüzde	%78,6	%21,4	%100,0
		Toplamda yüzde	%14,6	%4,0	%18,6
Toplam	Sayı	193	33	226	
	Kreş % Kardeş içindeki yüzde	%85,4	%14,6	%100,0	
	Toplamda yüzde	%85,4	%14,6	%100,0	

*Kardeşi olan bebekler dahil edilmiştir

543 bebeğin 226'sının (% 41.6) en az 1 kardeşi olduğu öğrenilmiştir. Bu bebeklerin kardeşlerinin kreşe gidip gitmediklerini sorulduğunda 42 (% 18.6) bebeğin kreşe giden en az 1 kardeşi olduğu öğrenilmiştir. Kardeşi olan bebekler; kreşe gitme durumu ile ishal görülme yönünden kıyaslandığında 2 grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p= 0.22)(Tablo 9).

Tablo 10. İshal görülme durumu ile okula giden kardeşi olması arasındaki ilişki

		İshal görülen ve görülmeyen bebekler		Toplam	
		takiplerde ishal görülmeyen	en az bir kez ishal görülen		
OKUL&KARDEŞ*	okula giden en az 1 kardeşi var	Sayı	101	14	115
		Okul & Kreş içinde yüzde	%87,8	%12,2	%100,0
		Toplamda yüzde	%44,7	%6,2	%50,9
	kardeşi var okula gitmiyor	Sayı	92	19	111
		Okul & Kreş içinde yüzde	%82,9	%17,1	%100,0
		Toplamda yüzde	%40,7	%8,4	%49,1
Toplam		Sayı	193	33	226
		Okul & Kreş içinde yüzde	%85,4	%14,6	%100,0
		Toplamda yüzde	%85,4	%14,6	%100,0

*Kardeşi olmayan çocuklar dahil edilmemiştir

Kardeşi olduğu öğrenilen 226 bebeğin 115'inin (% 50.9) okula giden en az 1 kardeşi olduğu, 111'inin (% 49.1) okula giden kardeşinin olmadığı öğrenilmiştir. Kardeşlerin okula gitmesi ile ishal görülme arasındaki ilişki incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0.34)(Tablo 10).

Çalışmaya alınan bebeklerin izlem sırasında ishal olma durumlarıyla beslenmeleri arasındaki ilişki tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11. İshal görülme durumu ile beslenme arasındaki ilişki

		İshal görülen ve görülmeyen bebekler		Toplam	
		takiplerde ishal görülmeyen	en az bir kez ishal görülen		
BESLENME	sadece anne sütü	Sayı	356	97	453
		Beslenme içindeki yüzde	%78,6	%21,4	%100,0
		Toplam yüzde	%65,6	%17,9	%83,4
	anne sütü+ek gıda/mama	Sayı	78	9	87
		Beslenme içindeki yüzde	%89,7	%10,3	%100,0
		Toplam yüzde	%14,4	%1,7	%16,0
	anne sütü almıyor ek gıda/mama	Sayı	1	2	3
		Beslenme içindeki yüzde	%33,3	%66,7	%100,0
		Toplam yüzde	%2	%4	%6
Toplam	Sayı	435	108	543	
	Beslenme içindeki yüzde	%80,1	%19,9	%100,0	
	Toplam yüzde	%80,1	%19,9	%100,0	

En az bir kez ishal görülen bebekler ile ishal görülmeyen bebekler beslenme yönünden değerlendirildiğinde 543 bebekten sadece anne sütü alan 453 bebek (% 83.4) olduğu; bu 453 bebeğin 97’sinde ishal görüldüğü (% 21.4), anne sütüyle beraber mama ve/veya ek gıda alan 87 (% 16) bebek olduğu ve bu gruptan 9 bebekte (% 10.3) ishal görüldüğü; anne sütü almayan 3 bebeğin (% 0.6) olduğu bu bebeklerden 2’sinde (% 66.7) de ishal görüldüğü saptanmıştır (Tablo 11). Bu değerler ışığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p= 0.008).

İshal görülme sıklığı; sadece anne sütü alan bebeklerde, anne sütüyle beraber mama ve/veya ek gıda alan bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur (p= 0.018) ; sadece anne sütü alan 453 bebekten 97’sinde (% 21.4) ishal görülürken;

anne sütüyle beraber mama ve/veya ek gıda alan 87 bebeğin 9'unda (% 10.3) ishal görülmüştür.

Ebeveynlere bebeklerine su verilip verilmediği sorulduğunda 543 bebeğin 192'sine (% 35.4) ebeveynleri tarafından su verildiği öğrenilmiştir. Bebeklere su verilmesi durumu; ishal görülmeyen bebekler ve en az 1 kez ishal görülen bebekler açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.502$).

Bebeklere su veren ebeveynlere suyu kaynatıp kaynatmadıkları sorulmuştur. 192 bebeğin 169'una (% 88.0) suyun kaynatılıp verildiği, 23'üne (% 12.0) ise suyun kaynatılmadan verildiği saptanmıştır. Su verilen bebekler, ishal görülmeme ya da en az bir kez ishal görülme açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.262$).

Ebeveynlere bebeklerinin rotavirus aşısı öncesi hiç ishal olup olmadığı sorulmuştur. 543 bebeğin 19'unun (% 3.5) daha önce ishal geçirdiği, 524 bebeğin (% 96.5) ishal geçirmediği saptanmıştır. Bebekler, rotavirus aşısı öncesi ishal olma yönünden değerlendirildiğinde; rotavirus aşısı öncesi ishal olduğunu söyleyen 19 bebeğin 8'inde (% 42.1) izlemde en az 1 kez ishal görüldüğü, rotavirus aşısı öncesi ishal hikayesi olmayan 524 bebeğin 100'ünün (% 19.1) ishal olduğu görülmüş ve bu açıdan 2 grup arasında istatistiksel olarak fark olduğu saptanmıştır ($p= 0.034$)

Tablo 12. Aşı yan etkisi ile ishal görülme durumu arasındaki ilişki

		İshal görülen ve görülmeyen bebekler		Toplam	
		takiplerde ishal görülmeyen	en az bir kez ishal görülen		
Aşı yan etkisi	evet	Sayı	93	40	133
		Aşı yan etkisi bildirenler içindeki yüzde	%69,9	%30,1	%100,0
		Toplamda yüzde	%17,1	%7,4	%24,5
	hayır	Sayı	342	68	410
		Aşı yan etkisi bildirenler içindeki yüzde	%83,4	%16,6	%100,0
		Toplamda yüzde	%63,0	%12,5	%75,5
Toplam		Sayı	435	108	543
		Aşı yan etkisi bildirenler içindeki yüzde	%80,1	%19,9	%100,0
		Toplamda yüzde	%80,1	%19,9	%100,0

Aşı yan etkisi ile izlemde ishal görülme arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; aşı yan etkisi bildirilen 133 bebeğin 40'ında (% 24.5) en az 1 kez ishal görülmüşken, aşı yan etkisi bildirilmeyen 410 bebeğin 68'inde (% 16.6) en az 1 kez ishal görülmüştür; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve yan etki bildirilen bebeklerde daha fazla ishal görüldüğü saptanmıştır (p= 0.01)(Tablo 12).

543 bebekten 108'inin (% 19.9) toplam 124 kez ishal olduğu öğrenilmiştir. 124 ishalin 81'inin (% 65.3) rotavirus aşısı yaptırmış olan gruba, 43'ünün ise (% 34.7) rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba ait olduğu; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0.024). 108 bebeğin 68'inin (% 62.9) rotavirus aşısı yaptırmış olan gruba, 40'ının (% 37.1) ise rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba ait olduğu görülmüştür. İshal görülen 108 bebekten 53'ü (% 49) toplam 63 dışkı örneği getirmiştir.63 dışkı örneğinin 50'sinin (% 79.4) rotavirus aşısı yaptırmış olan gruba, 13'ünün (% 20.6) ise rotavirus aşısı

yaptırmamış olan gruba ait olduğu görülmüştür.

Mikrobiyoloji laboratuvarına getirilen 63 dışkı örneğinin ELİSA ile değerlendirilmesi sonucu, 6 dışkı örneğinde (% 9.3) rotavirus pozitifliği saptanmıştır. Örneklerden 3'ü (% 50) rotavirus aşısı yaptırmış olan grupta, 3'ü ise (% 50) rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruptadır. ELİSA ile pozitifliği saptanan 6 örneğe SDS- PAGE elektroforez yapılmıştır; RT-PCR ile VP4 ve VP7 bölümleri çoğaltılmıştır. G ve P bölümlerini belirlemek için yapılan 2. tur PCR sonucunda ELİSA (+) saptanan 6 örneğin 3'ünde (% 50.0) PCR (+) tespit edilmiştir. PCR (+) saptanan 1 örneğin (% 33.3) rotavirus aşısı yaptırmış olan gruba, 2'sinin ise (% 66.6) rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba ait olduğu görülmüştür. Rotavirus aşısı yapılmış olan grupta PCR (+) tespit edilen örneğin "G9 (+)" olduğu, bu örneğin P tipinin belirlenemediği görülmüştür. PCR (+) olup rotavirus aşısı yaptırmamış grupta yer alan 2 örneğin serotiplerinin G1 ve G4 olduğu görülmüş, her iki dışkı örneğinin P tipinin "P [8]" olduğu tespit edilmiştir.

5. SONUÇLAR

- Gruplar arasında; anne yaşı (p=0.144), baba yaşı (p=0.796), ev halkı sayısı (p=0.167) ve bebeğin kaçınıcı çocuk olduğu (p=0.182) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır
- İshal episod hızı tüm grupta % 22.5 olarak bulunmuştur
- İshal olan 108 bebeğin 68'inin (% 62.9) rotavirus aşısı yaptırmış olan gruba, 40'ının (%37.1) ise rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba ait olduğu görülmüştür.
- İshal görülen 108 bebekten 53'ünden (%49) toplam 63 dışkı örneği alınabilmiştir. Bu 63 dışkı örneğinin 50'sinin (%79.4) rotavirus aşısı yaptırmış olan gruba, 13'ünün (% 20.6) ise rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba ait olduğu görülmüştür.
- Mikrobiyoloji laboratuvarına getirilen 63 dışkı örneğinin ELİSA ile değerlendirilmesi sonucu, 6 dışkı örneği (% 9.3) " rotavirus (+)" tespit edilmiştir
- Örneklerden 3'ü (% 50) rotavirus aşısı yaptırmış olan grupta, 3'ü ise (% 50) rotavirus aşısı yaptırmamış olan grupta tespit edilmiştir
- ELİSA ile pozitifliği saptanan 6 örneğe SDS- PAGE elektroforetiplendirme yapılmıştır.
- ELİSA (+) saptanan 6 örneğin 3'ünde (% 50.0) PCR (+) tespit edilmiştir.
- PCR (+) saptanan 1 örneğin (% 33.3) rotavirus aşısı yaptırmış olan gruba, 2'sinin ise (% 66.6) rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba ait olduğu görülmüştür.
- Rotavirus aşısı yapılmış olan grupta PCR (+) tespit edilen örneğin "G9 (+)" olduğu, bu örneğin P tipinin belirlenemediği görülmüştür. PCR (+) olup rotavirus aşısı yaptırmamış grupta yer alan 2 örneğin serotiplerinin G1 ve G4 olduğu görülmüş, her iki dışkı örneğinin P tipinin "P [8]" olduğu tespit edilmiştir
- İshal bildirimini yapan toplam 108 bebekten skorları göz önünde bulundurulduğunda sadece 2'sinin (% 1.9) Vesikari ishal skorlaması baz

alındığında 11 ve üzeri skora sahip olduğu görülmüş , “ciddi ishal” olarak değerlendirilmiştir. Ciddi ishal tablosundaki 2 örnekten 1’inin (% 50) rotavirus aşısı yaptırmış olan grupta, 1’inin ise (% 50) rotavirus aşısı yaptırmamış olan grupta yer aldığı ve iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadığı saptanmıştır (p=1.000).

- Dört bebeğin (% 3.8) orta şiddette ishal tablosunda olduğu, bunlardan 1’inin (% 25) rotavirus aşısı yaptırmış olan grupta olduğu, 3’ünün (% 75) ise rotavirus aşısı yaptırmamış olan grupta olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olduğu saptanmıştır (p=0.022). Rotavirus aşısı olan grupta orta şiddette ishal olma oranının, rotavirus aşısı olmayan gruba göre daha az olduğu tespit edilmiştir.
- Kardeşi olmayanlarda ishal görülme sıklığı, kardeşi olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.009).
- Anne sütü almayan bebeklerde anne sütü alan bebeklere göre ishal görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (p=0.008).
- Su verilen ve su verilmeyen bebeklerde ishal görülme sıklığı açısından fark bulunmamıştır (p=0.262).
- Aşı yan etkisi bildiren bebeklerde daha fazla ishal görüldüğü tespit edilmiştir (p=0.01)

6. TARTIŞMA

Türkiye’de ishal ölümleri, 1986 yılından beri ülke genelinde yürütülen “İshalli Hastalıkların Kontrolü Programı” uygulaması ile önemli ölçüde azalmıştır. Buna rağmen günümüzde hala ishale ya da komplikasyonlarına bağlı bebek ölümleri devam etmektedir. Rotavirus haritalarındaki değerlendirmelere göre Türkiye’de yılda yaklaşık 3000 rotavirus ölümü olmaktadır (31).

Rotavirus ve meydana getirdiği ishal tablosu ile ilgili Türkiye’de şu ana kadar yapılan çalışmalar, epidemiyolojisi ve varolan rotavirus serotiplerinin incelenmesi üzerine yapılmıştır. Ülkemizde rotavirus aşısı ile ilgili etkinlik çalışmaları olmamakla beraber dünyada, aşı etkinliği ve rotavirus serotipleri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar neticesinde elde edilen bilgiler; rotavirus aşısının özellikle ilk 2 yılda rotavirus ishallerinin ölümcül etkisini önemli ölçüde azalttığı yönündedir.

Türkiye’de Bozdayı ve arkadaşlarının Eylül 2004- Aralık 2005 tarihleri arasında yaptığı çalışmada G1P[8]’nin (% 59.4) baskın suş olduğu, G9P[8]’nin (% 17.4) ise onu takip ettiği; fakat son dönemde G9P suşunun yarattığı rotavirus ishali tablosunun hızla arttığı tespit edilmiştir (90).

Kurugöl ve arkadaşlarının 2000-2001 yılları arasında İzmir bölgesinde yaptıkları çalışmada; 3 merkezden toplanan 324 dışkı örneği RT-PCR ile tiplendirilmiş; G1 serotipi %75.1, G2 %0.8, G3 %3 ve G4 %6.3 sıklıkta tespit edilmiştir. Eş zamanlı enfeksiyon oranı %5.9 bulunmuştur (36). Çataloluk ve ark.’nın 2000-2002 yıllarında Gaziantep’te yaptıkları çalışmada; hastalıktan sorumlu en sık genotip G4P[8] (%42.2) olarak saptanmıştır. G1P[8] % 26.6,

G2P[8] %7.8, G4P[6] %6.3, G2P[4] %3.1, G3P[8] %3.2, G1P[6] %3.1, G3P[8] %1.5, G2P[6] %1.5; miks enfeksiyonlar ise %7.3 oranında bulunmuştur (37).

Çalışmamızda 108 bebeğin toplam 124 kez ishal olduğu, bunlardan yalnızca 2'sinin (% 1.6) Vesikari ishal skorlaması göz önünde bulundurulduğunda “ciddi ishal” olarak değerlendirilebileceği görülmüştür. Bu örneklerden 1'inin (% 50), rotavirus aşısı olan, 1'inin ise rotavirus aşısı olmayan grupta olduğu; rotavirus aşısı yaptıran ve rotavirus aşısı yaptırmayan 2 grup “ciddi ishal geçirme durumu” açısından kıyaslandığında 2 grup arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadığı görülmüştür (p=1.000). Bu durumun, çalışmamızda “ciddi ishal” olarak nitelendirilecek skora sahip vaka sayısının yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Dört bebeğin (% 3.8) orta şiddette ishal tablosunda olduğu, bunlardan 1'inin (% 25) rotavirus aşısı yaptırmış olan grupta olduğu, 3'ünün (% 75) ise rotavirus aşısı yaptırmamış olan grupta olduğu ve iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olduğu saptanmıştır (p=0.022). Rotavirus aşısı olan grupta orta şiddette ishal görülme oranının, rotavirus aşısı olmayan gruba göre daha az olduğu görülmüştür

Yaptığımız çalışmada ishal olan 108 bebekten toplam 63 dışkı örneği elde edilmiş; 63 dışkı örneğinde ELİSA ile yapılan değerlendirmede 6 örnek (% 9.5) rotavirus pozitif saptanmıştır. Bu 6 örneğin PAGE elektroforetiplendirme ile değerlendirmesinde bir örnek G1P[8], bir örnek G4P[8] , bir örneğe G9 pozitif bulunmuştur. G9 pozitif çıkan örneğin rotavirus aşısı yapılmış olan grupta olduğu görülmüş ve bu örnekte P tipi belirlenememiştir. Pentavalan rotavirus aşısı içinde yer almayan “G9 serotipinin” çalışmamızda, rotavirus aşısı yaptıran gruba ait dışkı

örneğinde tespit edilmiş olması anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda çalışmaya katılan bebeklerin anne-baba eğitim durumu, anne baba yaşı, ev halkı sayısı ve kaçınıcı çocuk olma vb. etmenler, ishal olma durumunu etkileyip etkilememe açısından değerlendirilmiş ve gruplar arasında fark tespit edilememiştir.

Çalışmamıza katılan bebeklere rotavirus aşılı grupta olsun ya da olmasın takvim yaşlarına uygun rutin aşı şeması (Hepatit B, 5li karma aşı, BCG) uygulanmış, OPV ise yapılmamıştır. Aşıdan 2 gün sonra her iki gruba yan etkiler sorulduğunda 2 grup arasında istatistiksel fark olmadığı görülmüştür ($p= 0.900$).

Takibi yapılan 543 bebeğin hiçbirinde, yeni rotavirus aşı çalışmalarında bulunanlara benzer olarak, 1 yıllık izlemde invajinasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda bebeklerin aile içindeki sırası (kaçınıcı çocuk olduğu) sorulmuş ve ishal geçirme durumu ile kıyaslanmıştır. Bebeğin aile içindeki sıralamasının artmasıyla ishal bildirimiminin azaldığı görülmüştür. Bunun nedeninin ilk çocuğu olan ailelerde anne sütü dışkısının çoğunlukla ebeveynler tarafından “ishal” olarak değerlendirilmesi ve 2 ya da daha fazla sayıda bebeğe sahip ailelerin ise bu noktada daha fazla tecrübeye sahip olması nedeniyle bildirim sıklığının azalması olduğu düşünülmüştür.

Aynı şekilde çalışmada ishal bildirimi ile bebeklerin kardeşlerinin olup olmaması durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kardeşi olduğu öğrenilen bebeklerde ishal bildirimiminin, kardeşi olmadığını bildiren bebeklere göre anlamlı şekilde daha az olduğu görülmüştür ($p= 0.009$). Bunun nedeninin de, daha önceden çocuk sahibi olan ailelere nazaran, çocuk sahibi olmayan ailelerin, anne sütü

gaytasını ishal olarak bildirimlerinin daha fazla olması ve “ishal olma durumunu”, daha önce çocuğu olan ebeveynlere göre daha fazla önemsiyor olmalarından kaynaklanabileceği düşünölmüştür.

Bebeklerin beslenme durumu ile ishal geçirmeleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece anne sütü alan bebeklerde ishal görölme oranının, anne sütüyle beraber mama ve/veya ek gıda alan bebeklere göre daha fazla olduğu görölmüştür ($p = 0.018$). Bunun sebebinin sadece anne sütü alan bebeklerde anne sütü dışkısının ishal olarak algılanabilmesi ve anne sütüyle beraber mama ve/veya ek gıda alan bebeklerde bu ürünlerin daha katı gayta yapmaya yol açması olabileceği düşünölmüştür. Anne sütü almayan bebeklerin ishal bildiriminin de sadece anne sütü alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olmadığı saptanmıştır ($p = 0.102$). Çalışmaya katılan bebeklerin ebeveynlerine aşö dönemleri sonrası yan etki bildirimini ile ishal bildirimini arasındaki ilişki incelendiğinde, aşö yan etki bildirimini ile ishal bildirimini arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.01$). Aşö yan etkisi olduğunu bildiren ebeveynlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ishal bildirimini yaptığı saptanmıştır. Bu sonuçta, rotavirus aşısının ulusal aşö takviminde yer almamasının ve bu yer almamanın rotavirus aşısı olan ailelerde yarattığı fazla duyarlılığın etkisinin olabileceği düşünölmüştür.

Meksika’da rotavirus aşısı rutin aşılama takvimine girdikten sonraki 2 yıllık izlemde, hangi sebebe bağlı olursa olsun ishale bağlı ölümlerde belirgin gerileme saptanmıştır (91). Bu gerilemenin, rotavirus aşılama döneminin rotavirus isheline bağlı ölümlerin en sık göröldüğu mevsimsel dönemde gerçekleşmesine bağlı

olabileceği gibi 1. yılının içinde aşılanan bebeğin, ishal ölümlerinin en sık görüldüğü 1-2 yaş dönemini daha kolay atlmasına bağlı olabileceği de düşünülmüştür. Rotavirus ishalinin morbidite ve mortalitesinde meydana gelen gerilemede hijyende düzelme, çevre temizliğine verilen önemde artış ve bebek bakım hizmetlerinde meydana gelen gelişmeler de katkıda bulunmuş olabilir.

Gelişmekte olan ülkelerde çeşitli canlı aşıların (tifo aşısı, OPV, kolera aşısı vb.) etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda da, gelişmiş ülkelere göre aşı etkinliği daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebiyle ilgili yapılan çalışmalarda beslenme yetersizliği, enterik eşlik eden enfeksiyon varlığı, anne sütünde bulundan rotavirus antikör seviyelerindeki farklılıklar ve farklı aşilar ile eş zamanlı uygulamalar, OPV ile eş zamanlı uygulama suçlanmıştır (92,93).

Çeşitli merkezler tarafından yapılan aşı etkinlik çalışmalarında, birbirinden farklı etkinlik yüzdelerinin saptanmasında; farklı coğrafyalarda dolaşan rotavirus suşlarındaki farklılığın rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür. Yine bu farklılığa bebeklerin aşılama ya da enfeksiyon geçirme dönemlerinden önce şiddetli enfeksiyona yol açan suşla tanışması da yol açabilir.

Latin Amerika'da Linhares ve ark. yaptıkları çalışmada rotavirus aşısının koruyuculuğunun özellikle 2. yılda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada 2. yılda çok ağır ishalden koruyuculuğun 2 kat arttığı görülmüştür (87).

Yine Ruiz Palacios GM. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bebeklerde 1-2 yaş arası dönemde ishal yoğunluğunun arttığını ve rotavirus aşısının etkinliğinin 1-2 yaş grubunda arttığını tesbit etmişlerdir (77). Çalışmamıza katılan bebekler yalnızca bir rotavirus sezonu boyunca takip edilebilmiş ve 2 yaş dönemi rotavirus

aşı etkinliğinde diğer çalışmalarda tespit edilen etkinlik artışı tesbit edilememiştir.

Rotavirus aşısının Türkiye ulusal aşı takviminde yer almaması nedeniyle, çalışmaya katılan ve bebekleri rotavirus aşısı olan ebeveynlerde oluşmuş olduğu düşünülen duyarlılık; bu duyarlılığın ishal bildirimine ve dışkı getirme durumuna olası yansımaları; çalışmanın yalnızca bir yılı kapsaması, ülkemizde ulusal kayıt sisteminin yetersizliği, ishal olduğu öğrenilen bebeklerden dahi yeterli dışkı örneği elde edilememiş olunması çalışmamızdaki kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile pentavalan rotavirus aşısının etkinliği tespit edilmeye çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen grupta, ciddi ishalden koruma açısından aşı ve aşısız gruplar arasında fark bulunmamış, bu durum her iki grupta da ciddi ishal olan çocukların sayısının yetersiz olmasına bağlanmış, ancak orta şiddette ishal olma sıklığı açısından aşı grubun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az ishal olduğu belirlenmiştir. Rotavirus aşısının ciddi ve çok ciddi ishal tablosu üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yeni ve nicelik olarak daha kapsamlı, süre olarak daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

ÖZET

Akut ishallerli çocuklarda, rotavirus aşısının etkinliğini araştırmak, izlemde elde edilen örneklerle G ve P genotiplerini belirlemek ve ülkemizde aşı etkinlik çalışmalarına katkıda bulunmak amacıyla Mayıs 2008- Haziran 2009 tarihleri arasındaki bir rotavirus sezonu döneminde; rotavirus aşısı olan 299 bebek ve rotavirus aşısı olmayan 251 bebek çalışma kapsamına alınmıştır. İzlemde 7 bebek 2. ve/veya 3.doz rotavirus aşısını yaptırmadığı için çalışmadan çıkartılmıştır.

İzlemde olan 543 bebekten 108'inin (% 19.9) ishal olduğu bildirilmiş, 108 bebek toplam 124 kez ishal olmuştur. İshal epizod hızı % 22.5 olarak bulunmuştur. 124 kez ishal bildirim yapan 108 bebekten 53'ü (% 49.8) 63 gayta örneği getirmiştir. Dışkı getirme açısından rotavirus aşısı olan grup ile rotavirus aşısı olmayan grup arasında istatistiksel fark olduğu ($p=0.04$) ve rotavirus aşısı olan bebeklerde dışkı getirme oranının daha fazla olduğu görülmüştür.

İshal bildirim yapan 108 bebekten yalnızca 2'sinin (% 1.9) Vesikari ishal skorlama sistemi baz alındığında "ciddi ishal" tablosunda olduğu görülmüştür. Rotavirus aşısı olan ve olmayan grup arasında "ciddi ishal" görülme açısından istatistiksel fark saptanmazken ($p=1.000$); orta şiddetli ishal görülme açısından değerlendirildiğinde; rotavirus aşısı olmuş grupta orta şiddette ishal görülme oranı, rotavirus aşısı olmamış gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0.22$).

Elde edilen 63 dışkı örneğinden 6'sı (% 9.5) ELİSA ile rotavirus (+) tespit edilmiştir. Üç örnek (% 50) rotavirus aşısı yaptırmış gruba, 3 örnek ise (% 50)

rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba aittir. PAGE elektroforetiplendirme ile 6 örnekten 3'ü PCR (+) saptanmıştır. Bir örnek G1P[8], bir örnek G4P[8] , bir örneğe G9 (+) tesbit edilmiştir. G1P[8] ve G4P[8]'ün rotavirus aşısı yaptırmamış olan gruba ait olduğu, G9 (+) çıkan örneğin ise rotavirus aşısı yapılmış olan grupta olduğu görülmüş, bu örnekte P tipi belirlenememiştir.

Rotavirus aşısının Türkiye ulusal aşı takviminde yer almaması nedeniyle çalışmaya katılan ve bebekleri rotavirus aşısı olan ebeveynlerde oluşmuş olduğu düşünülen duyarlılık, bu duyarlılığın ishal bildirimine ve dışkı getirme durumuna olası yansımaları, çalışmanın yalnızca 1 yılı kapsamı ve dünyada örneği görülen çalışmaların aksine çalışmanın niceliğinin yetersizliği çalışmadaki kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile Pentavalan Rotavirus aşısının etkinliği tespit edilmeye çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen grupta, ciddi ishalden koruma açısından aşı ve aşısız gruplar arasında fark bulunmamış, bu durum her iki grupta da ciddi ishal olan çocukların sayısının az olmasına bağlanmış, ancak orta ağırlıkta ishal olma sıklığı açısından aşı grubun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az ishal olduğu belirlenmiştir. Rotavirus aşısının ciddi ve çok ciddi ishal tablosu üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yeni ve nicelik olarak daha kapsamlı, süre olarak daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Rotavirus, ishal, Türkiye, suş

SUMMARY

Between May 2008-June 2009, 299 infants in rotavirus vaccinated group and 251 infants in control group were studied in order to evaluate the efficacy of rotavirus vaccine, to evaluate G and P types and to contribute vaccine efficacy studies in Türkiye. During follow up; 7 infants were excluded because they had not come for their 2nd and/or 3rd vaccine.

During follow up, 108 of 543 infants (% 19.9) had a total of 124 episodes of gastroenteritis (Diarrhea episode rate % 22.5). Of 108 infants' parents, 53 (% 49.8) had brought 63 stool samples. According to stool delivery, there was statistically significant difference ($p=0.04$) between two groups (Vaccinated group brought more)

Two of 108 infants had severe gastroenteritis according to Vesicari scoring system. There was no difference between two groups according to frequency of severe gastroenteritis episodes ($p=1.000$), but statistically significant difference was found between two groups when moderate gastroenteritis episodes were compared (control group had more moderate gastroenteritis)

Six of 63 stool samples (%9.5) were positive for rotavirus in ELISA testing. Three of 6 samples (% 50) were in vaccinated group and the others were in control group. Six samples were evaluated with PAGE electrophoretotyping and 3 were found PCR (+). One sample was G1P[8] (in control group), 1 sample was G4P[8] (in control group) and 1 sample was G9 (+) (in vaccinated group). G9's P type couldn't be found.

The limitations of this study were; rotavirus vaccine is not in Türkiye's national vaccine programme so that high sensitivity that vaccinated infants' parent's have, altered their behaviour in the meaning of being diarrhoea and stool delivery; short follow up period of study (1 year) and insufficient infants' number.

With this study; we tried to evaluate the rotavirus vaccine efficacy. We found that there was no difference in “ severe gastroenteritis” between groups but statistically significant difference in “ moderate gastroenteritis”. More studies are needed to evaluate the efficacy of rotavirus vaccine in severe and very severe gastroenteritis.

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. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-6
3. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, et al. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (1 Suppl): 30-41
4. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O' Sullivan D, Spriggs DR, Ward RL. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 287-90
5. De Vos B, Vesikari T, Linhares AJ. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(10 Suppl): S179-82
6. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, De Vos B. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-43
7. Glass RI. New hope for defeating rotavirus. *Sci Am.* 2006 April; 294(4):46-51, 54-5
8. Lopez S, Arias CF. Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;309:39-66

9. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE. Field's virology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:2001:1787-1833
10. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. N Engl J Med. 1996; 405:1022-1028
11. Ramig RF Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection J Virol. 2004 October;78(19):10213-20
12. Linhares AC, Bresee JS Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. Rev Panam Salud Publica 2000 November;8(5):305-31
13. Cook SU, Glass RI, LeBaron CW, Ho. MS. Global seasonality of rotavirus infections Bull World Health Organ 1993; 68: 447-456
14. Ramachandran m, Das BK, Vj A, R Kumar, SS Bhambal, N Kesari, H Rawat, L Bahl, S Thakur, PA Woods, RI Glass, MK Bhan and JR Gentsch et al. Usual diversity of human rotavirus G and P serotypes in India; Journal of Clinical Microbiology 1996; 34; 436-439
15. Tucker AW, Haddix AC, Breese JS. Cost-Effectiveness analysis of rotavirus immunization program for the United States. JAMA 1995; 274; 1143-1148
16. Kilgore PE, Holman RC, Clarke mJ, Glass RI. Trends of diarrhea disease; associated mortality in US children, 1968 through 1999. JAMA 1995; 274: 1143-1148
17. Villa S, Guiscafre H, Martinez H, Munoz O, Guitierrez G. Seasonal diarrheal mortality among Mexican children. Bull World Health Organ 1999; 77; 375-380

18. Lewis HM, Parry JV, Davies HA, Parry RP, Mott A, Dourmashkin RR, Sanderson PJ, Tyrrell DA, Valman HB. A year's experience of the rotavirus syndrome and its association with respiratory illness. *Arch Dis Child* 1979;54: 339-346
19. Santosham M, Yolken RH, Quiroz E, Dillman L, ProG, Reeves WC, Sack RB. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatrics* 1983;103: 583-585
20. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. *Rev Infectious Disease* 1991;13: 448-461
21. Hung T, Chen GM, Wang CG, Yao HL, Fang ZY, Chao TX, Chou ZY, Ye W, Chang XJ, Den SS. Waterborne outbreak of rotavirus diarrhea in adults in China caused by a novel rotavirus. *Lancet* 1984;1: 1139-1142
22. Paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect* 2006;134(5): 908-916
23. Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay N J, Farrington CP, Wall PG. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis* 1996;174(1): 12-18
24. de Wit MA, Koopmans MP, Van Der Blij JF, van Duynhoven YT. Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2000;31:698-704
25. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr(Suppl.)*1999;88:24-30
26. Parashar UD, Hollman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations

associated with rotavirus diarrhea in United States, 1993 through 1995:

surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13-17

27. Chang JG, Glass RI, Smith PF. Disease burden risk factors for

hospitalizations associated with rotavirus infections among children in New York State, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:804-814

28. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods PA, Clarke MJ, Ho

MS, Gentsch JR. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States; Surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis*. 1996;174(suppl 1):S5-11

29. Huijan S, Zhen LG, Mathan MM, Mathew MM, Olarte J, Espejo R, Khin

Maung U, Ghafoor MA, Khan MA, Sami Z. Etiology of acute diarrhea among children in developing countries: a multicentre study in five countries. *Bull World Health Organ*. 1991;69(5): 549-555

30. Cunliffe NA, Kilgore PE, Breese JS, Steele AD, Luo N, Hart CA, and Glass RI. Epidemiology of rotavirus diarrhea in Africa; a review to assess the need for rotavirus immunization *Bull World Health Organ* 1998;76(5) 525-537

31. Glass RI, Breese JS, Parashar UD, Miller MA, Gentsch JR. Rotavirus vaccines at the threshold *Nat Med* 1997;3:1011

32. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries

B, Parrott RH, Kaslow RA, Smith JI, Kapikian AZ. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a paediatric medical practise: clinical and epidemiologic observations. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 170-176

33. 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;29:145-149

34. Karadağ A, Acikgoz ZC, Avcı Z, Catal F, Gocer S, Gamberzade S, Uras N. Childhood diarrhea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus negative cases. *Scand J Infect Dis*

2005;37:269-275

35. Altındaş M, Yavru S, Şimşek A, Özkul A, Çeri A, Koç H. Rotavirus infection in children with acute diarrhea as detected by latex agglutination, ELISA and polyacrylamide gel electrophoresis. *Indian Pediatr* 2004; 41: 590-594

36. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F, Bak M, Yaprak I, Ozkinay F, Ozkinay C. Rotavirus gastroenteritis among children among five years of age in İzmir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2003;45: 290-294

37. Çataloluk O, Itturiza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in population in Turkey. *Epidemiol Infect* 2005;133:673-678

38. Çiçek C, Karataş T, Altuğlu I, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Bilgiç A. Comparison of ELISA with shell vial cell culture method for the detection of human rotavirus in fecal specimens detection of human rotavirus *New Microbiol.* 2007 Apr; 30(2): 113-8

39. Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus. IN: Plotkin S, Orenstein WA Eds. *Vaccines*. 4th edition. Elsevier, Philadelphia. 2004:1327-1345

40. Blutt SE, Conner ME. Rotavirus: to the gut and beyond. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:39-43

41. Lundgren O and Swensson L. The enteric nervous system and infectious diarrhea. In: Desselberger U and Gray J eds. *Viral gastroenteritis*. Elsevier Science BV. Amsterdam, Netherlands. 2003:51-68

42. Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol*

2000;74:11633-11670

43. Bernstein DI, Ward RL. Rotaviruses: In: Feigin RD,Cherry JD,eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th edition.Philadelphia. Saunders; 2004:2110-2133

44. Lundgren O,Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. Microbes Infect 2001;3:2110-2133

45. Zhang M,Zeng CQ,Morris AP and Estes MK. A functional NSP4 enterotoxin peptide secreted from rotavirus infected cells. J Virol 2000;74: 11663-11670

46. Osborne MP,Haddon SJ,Worton KJ, Spencer AJ, Starkey WG, Thornber D, Stephen J. Rotavirus induced changes in the microcirculation of intestinal villi of neonatal mice in relation to the induction and persistence of diarrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991; 12:111-120

47. Conner ME and Ramig RF. Viral enteric diseases.In:Nathanson N ed. Viral pathogenesis. Lippincott-Raven,Philadelphia.1997;713-743

48. Cohen MB. Etiology and mechanisms of acute infectious diarrhea in infants in the United States. J Pediatrics 1991;118:34-39

49. Butz AM, Fosarelli P,Dick J,Yolken R. Prevalence of rotavirus on high risk fomites in day care facilities.Pediatrics 1993;92:202-5

50. Kramer A,Schwebke I,Kampf C. How long do nasocomial pathogens persist on inanimate surfaces ? A systematic review. BMC Infect Dis 2006; 6 :130

51. Ansari SA,Sattar SA, Springthorpe VS,Wells GA,Tostawaryk W: Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to inanimate and nonporous inanimate surfaces. J Clin Microbiol 1988,26:1513-1518

52. Staat MA, Azimi P,Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, Pickering LK, Matson DO.Clinical presentation of rotavirus infection among hospitalized

children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21: 221-227

53. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, Shults J, Cavla JJ, Morrow AL, Glass RI, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM. Serum antibody as marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000;182(6):602-1609

54. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero ML, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM.

Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Eng J Med* 1996;335(14): 1022-1028

55. Kay MA, O'Brien W, Kessler B, McVie R, Ursin S, Dietrich K, McCabe ER. Transient organic aciduria and methemoglobinemia with acute gastroenteritis. *Pediatrics* 1990;85:589-592

56. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C, Overturf G, Portnoy B. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 873-877

57. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, et al. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr* 1992; 120: 912-917

58. Santosham M, Yolken RH, Quiroz E, Dillman L, Oro G, Reeves WC, Sack RB. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr* 1983; 103: 583-585

59. Minami K, Tamura A, Komoni Y, Yanagawa T, Izumi G, Kioka N, Yoshikawa N. Acute encephalopathy and rhabdomyolysis following rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25: 1123-1131

60. Keidan I, Shif I, Keren G, Passwell JH. Rotavirus encephalopathy; Evidence of CNS

involvement during rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 773-5

61. Ioi H, Kawashima H, Nishimata S, Watanabe Y, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Yamada N, Tsuyuki K, Takekuma K, Hoshika A, Kage M. A case of Reye syndrome with rotavirus infection accompanied with high cytokines. *J Infect* 2006; 52(4):e 124-128
62. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccine and the prevention of hospital acquired diarrhea in children. *Vaccine* 2004;1: 49-54
63. Pangg XL, Joensuu J, Hoshino Y, Kapikian AZ, Vesikari T. Rotaviruses detected by reverse transcription polymerase chain reaction in acute gastroenteritis during a trial of rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine; Implications for vaccine efficacy analysis. *J Clin Virol* 1999; 13: 9-16
64. Choice Study Group. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea. *Pediatrics* 2001; 107: 613-18
65. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 1996; 97:424-35
66. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1-16
67. Salazar-Lindo E, Santisteban Ponce J, Chea-Woo E. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343: 463-67
68. Senturia YD, Peckham YS, Cordery M, Chrystie IA, Banatvala JE, André FE. Live attenuated oral rotavirus vaccine. *Lancet* 1982; 2:1091-2
69. Bernstein DI, Smith VE, Sander DS, Pax KA, Schiff GM, Ward RL. Evaluation of WC3 rotavirus vaccine and corraletes in protection of healthy infants. *J Infect*

Dis 1990; 162: 1055-62

70. Vesikari T, Guaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europa. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25 (1 supply): 42-47

71. Lepage P. Rotavirus .Evidence of Vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 1-2

72. Ward RL, Bernstein DI. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. US rotavirus Vaccine Efficacy Group. *J Infect Dis.* 1994; 169: 900-904

73. Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, Offit P, Ward RL, Bresee JS, Dennehy P, Gooch WM, Malacaman E, Matson D, Walter E, Watson B, Krah DL, Dallas MJ, Schödel F, Kaplan M, Heaton P. Safety immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 914-920

74. Kilbourne ED. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines.* Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1999: 531-52

75. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O'Sullivan D, Spriggs DR, Ward RL. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 287-90

76. AAP. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2007; 119: 171-8

77. Ruiz Palacios G, Perez Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Chevart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, López P, Macías-Parra M, Ortega-Barría E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavía-Ruz N, Salmerón J, Rüttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nuñez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth

- N,Sáez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckenoghe A, Clemens R, De Vos B, O'Ryan M; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22
78. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM; Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-40
79. Goossens LM, Standaert B, Hartwig M, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008; 26: 1118-27
80. Vesikari T, et al. 48th ICAAC / 46th IDSA Washington DC 2008; 25-28.
81. CDC. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. *MMWR* 2008; 57
82. Parashar UD, et al. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. 48th ICAAC / 46th IDSA Washington DC 2008; 25-28
83. CDC. Postmarketing Monitoring of Intussusception after RotaTeq™ Vaccination - United States, February 1, 2006 - August 15, 2007. *MMWR* 2008; 57: 218-22
84. Friedland L. Developing a strategic roadmap for rotavirus vaccine introduction. World Vaccine Congress 2008, Washington
85. Vesikari T, et al. ESPID 2007, Lisbon

86. Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, Dallas MJ, Boslego JW, DiNubile MJ, Heaton PM. Concomittant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 221-7
87. Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Salinas B, Perez-Schael I, Clemens SA, Innis B, Yarzabal JP, Vespa G, Cervantes Y, Hardt K, De Vos B.. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine* 2006; 24: 3784-5
88. http://www.who.int/immunization_standards/vaccinequality/pq_system/en/index.html
89. Salinas B, Perez Schael I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, Cervantes Y, Costa Clemens S, Damaso S, Hardt K, De Vos B. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-16
90. Bozdayi G, Dogan B, Dalgic B, Bostanci I, Sari S, Battaloglu NO, Rota S, Dallar Y, Nishizono A, Nakagomi O, Ahmed K Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol.* 2008 Apr;80(4):733-40
91. Velazquez FR, Garcia-Lozano H, Rodrigez E, Cervantes Y, Gómez A, Melo M, Anaya L, Ovalle JC, Torres J, Diaz De Jesus B, Alvarez-Lucas C, Breuer T, Muñoz O, Kuri P. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children; impact of Rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: Suppl: s149-155
92. Tregnaghi M, Lopez P, De Leon T. Oral human rotavirus vaccine R1X4414 (Rotarix) coadministered with OPV is highly efficacious in Latin America. Presented in 13th International Congress in Infectious Disease, Kuala

Lumpur, Malaysia ,June 19-22,2008

93. Zaman K,Sack DA, Yunus M, Arifeen SE, Podder G, Azim T, Luby S, Breiman RF, Neuzil K, Datta SK, Delem A, Suryakiran PV,Bock

HL; Bangladeshi Rotavirus Vaccine study group.Succesful co administration of a human rotavirus and oral poliovirus vaccines in Bangladesh infants in a 2 dose

Schedule at 12 and 16 weeks of age. Vaccine 2009 ; 27: 1339

94. Fischer TK, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccine and the prevention of hospital acquired diarrhea in children . Vaccine 2004;1: 49-54

KISALTMALAR

RRV	Maymun rotavirüsü
RRV-TV	Tetravalan maymun-insan reassortant rotavirus aşısı
HRV	Human rotavirus vaccine
PRV	Pentavalan rotavirus vaccine
FDA	Food and Drug Administration
ASYE	Alt solunum yolu enfeksiyonu
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System, Aşı Yan Etki İzlem Sistemi
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DBT	Difteri Boğmaca Tetanoz
DBaT	Difteri Aselüler Boğmaca Tetanoz
OPV	Oral Poliovirus
IPV	İnaktif Poliovirus

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ali Ulaş

Soyadı: TUĞCU

Doğum Yeri ve Tarihi: Denizli,24.07.1980

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Çocuk Hastalıkları (2006-2010)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İng) (1998-2005)
- Çankaya Milli Piyango Anadolu Lisesi(1991-1998)
- Zehra Önder İlköğretim Okulu (1989-1991)
- Fatih İlkokulu (1987-1989)

Yabancı Dili: İngilizce (KPDS: 81)

Bilimsel Etkinlikleri:

- Tuğcu AU, Ekerbiçer S, Onganlar Y, Kanburoğlu MK, Derinöz O. Toksik dozda demir alımına yaklaşım: İki Olgu, Milli Pediatri Kongresi Poster Sunumu, 2009.
- A.Ulaş Tuğcu, Figen Şahin, Gülendam Bozdayı, Nur Aksakal, Gülçin Alp, Seyyal Rota, Ufuk Beyazova: Clinical Efficacy of rotavirus vaccine in Turkish infants (poster)
- Ali Ulaş TUĞCU, Ufuk ÇAKIR, Okşan DERİNÖZ. Alışılmışın dışında yabancı cisim alımı: “Su maymunu”. 6.ulusal çocuk acil tıp ve yoğun bakım kongresi&2.ulusal çocuk acil tıp ve yoğun bakım hemşireliği kongresi(POSTER)