

Varisella zoster virus enfeksiyonları

Güler Kanra¹, Ateş Kara²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatrici Profesörü, ²Pediatrici Uzmanı

SUMMARY: Kanra G, Kara A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara Turkey). Varicella zoster virus infection. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 260-274.

Varicella zoster virus (VZV) is a human alpha herpesvirus that causes varicella and herpes zoster. Varicella (or chickenpox), which results from primary VZV infection, is a common childhood illness associated with fever and a generalized, pruritic vesicular rash. After primary infection, VZV establishes latency in cells of the dorsal root ganglia. Reactivation from latency results in herpes zoster commonly referred to as "shingles." Herpes zoster is a localized, painful, vesicular rash involving one or adjacent dermatomes. The incidence of herpes zoster increases with age or immunosuppression. Advances have been made in understanding VZV that have led to new ways to treat and prevent VZV infections. Antiviral agents that modify the severity of varicella and herpes zoster have been developed, and a live attenuated varicella vaccine that protects against primary VZV infection is now licensed for clinical use. Here we would like to emphasize clinical findings both in varicella and zoster with complication and also indication of treatment and immunization.

Key words: varicella zoster virus, varicella, chickenpox, shingles, treatment, vaccination.

ÖZET: İnsan herpesvirusları arasında yer alan varisella zoster virusu, primer enfeksiyon olarak suçiçeğine ve reaktivasyonla zostere neden olmaktadır. Çocukluk çağıının döküntülü hastalıklarından sık karşılaşılan suçiçeği ciddi komplikasyonlara neden olduğu gibi, virusun latent kalması ile ilerleyen dönemlerde dermatomal yayılım gösteren ağrılı zoster ile de sonuçlanabilmektedir. Virusun yapısının anlaşılması ile antiviral tedavi ve immünizasyonla önemli başarılar elde edilmiştir. Biz yazımızda klinik bulguları ile suçiçeğini, zosteri ve gerek korunma gerekse tedavi yaklaşımlarını hatırlatmak istedik.

Anahtar kelimeler: varisella zoster virus, suçiçeği, varisella, zoster, tedavi, aşılama.

Varisella zoster virusu (VZV), insan alfa herpes viruslarından ve Herpes simpleks virusu (HSV) ile yapısal benzerlik gösterir¹. VZV iki farklı şekilde bulgu verir: ilki klasik anlamda çocukluk çağıında görülen varisella veya ülkemizde sık olarak adlandırdığımız şekli ile suçiçeğidir; ikincisi daha ön planda ileri yaşlarda reaktivasyonla, özellikle immün baskılanma durumunda karşımıza çıkan zosterdir. Virusun özelliği nedeni ile primer enfeksiyon olarak değerlendirilen varisella, kaşıntılı veziküler döküntülerle karakterize, ateşin sıklıkla eşlik ettiği çocukluk çağıının döküntülü hastalığı olarak kabul edilir. Zoster ise varisella sonrasında dorsal ganglionlara yerleşen virusun re-aktivasyonu sonucu gelişen, sıklıkla yaşamın ilerleyen dönemlerinde, latent kaldığı

ganglionun inervasyonunu aldığı dermatom bölgesinde veziküler lezyonlarla ortaya çıkar².

Herpes zoster eski Yunanca'dan "ürpermek, sinsice ilerlemek" anlamı taşıyan "herpes" ve yine eski Yunanca ve Latince kökenli "kuşak, kemer" anlamında ki "zoster" den gelmektedir³.

Virus

Alfa herpes virus olan VZV'nin, genomik yapısı çift sarmallı DNA'dır^{1,2}. Genomik yapı, 162 heksagonal kapsomerden oluşan nükleokapsid tarafından çevrelenir ve yaklaşık 100 nm'lik ikozahedron şeklinde lipid içeren kılıf ile sarılarak virusun 200 nm'lik şeklini oluşturur¹. Viral DNA tarafından 70'ten fazla yapısal ve işlevsel proteinin sentezi gerçekleştirilir¹. Virus

replikasyonu genellikle viral timidin kinaz sentezini de içerdiği için, virus asiklovir ve türevi viral timidin kinaz inhibitörlerine duyarlıdır⁴⁻⁷. Tür spesifik olan VZV sadece insanları enfekte eder¹. Bu nedenle insanlar dışında bir konağı yoktur.

Bulaşma

Bilinen en bulaşıcı hastalıklardan birisinin etkeni olan VZV, enfekte kişiden hava yolu, damlacık veya hassas kişi ile direkt teması ile bulaşabilir⁸. Enfekte kişi lerin solunum yollarından ve salgılarından bulaştığı bilinmektedir, ancak deri lezyonlarından kolaylıkla izole edilebildiği halde solunum yollarında virusun gösterilmesi kolay değildir¹. Bu özelliği ile doğrudan temas olmadan da bulaşabildiği için "koridor hastalığı" olarak da tanımlanmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar bulaştırmacılığın hastalığın erken dönemlerinde fazla olduğunu göstermektedir⁸. Hastalığın bulaştırmacılığı lezyonlar ortaya çıkmadan 1-2 gün önce başlar ve lezyonlar kabuklanana kadar devam eder^{3,8}. Bu çerçevede biz izlediğimiz hastaların tüm lezyonları kurutlanana kadar kreş ve okula devamlarının sınırlandırılmasını önermekteyiz. Yalnızca birkaç lezyonu olan ve hızla iyileşen hafif vakalarda, bütün lezyonlar kabuklanmışsa beş-yedi gün beklenilmeden bu çocuklar okula dönebilir⁹.

Zoster, duyarlı kişilere VZV virusunun bulaşmasına neden olmakla birlikte varisella ile karşılaştırıldığında daha düşük bulaştırmacılığa sahiptir^{8,9}. Bunun en önemli nedeni solunum yolu ile bulaşmanın olmaması ve dermatomal yerleşim gösteren veziküler lezyonlarında, suçiçeği veziküllerinden daha az sayıda viral partikül içermesidir¹. Bir diğer ifade şekli ile zoster geçiren büyükanne veya büyükbaba, suçiçeği geçirmemiş torununa suçiçeği bulaştırabilir.

Zoster geçiren çocuklar eğer lezyonun üzeri kapatılamıyorsa lezyon kurutlanana kadar okula devamlarının sınırlandırılması uygun olacaktır⁹. Lezyonun üzerinin kapatılması ile duyarlı kişiler için çok küçük risk oluşturduğu düşünülmektedir.

Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın olarak görülen varisella erkek ve kızlarda eşit oranda görülmektedir^{3,10-12}. Virüsün yayılım özelliği nedeni ile

tropikal ülkeler dışında çocukluk çağının hastalığı olan varisella ülkemizde de yoğun olarak görülmektedir. Hastalık hava yolu ve temas ile bulaştığı için özellikle kreş ve okul hayatının ilk yıllarında görülmektedir¹⁰⁻¹². Bizim kendi polikliniğimizde vaka dağılımının 3-7 yaş arasında yoğunlaşmaktadır. Bunun yanı sıra çok sayıda olmamakla birlikte ilk bir yaş hatta yenidoğan dönemi içerisinde varisella tanısı alan hastalarımız da bulunmaktadır. Kış aylarında daha sık görülen varisella, bizim polikliniğimizde Kasım ayı ile artış göstermeye başlamakta ve Nisan ayına kadar yoğun olarak izlenmektedir.

Varisella aşısı rutin aşı programına dahil edilmeden önce Amerika Birleşik Devletleri'nde varisella vaka sayısının yılda dört milyon olduğu tahmin edilmekteydi¹³⁻¹⁴. Bu sayının yıllık doğum hızına neredeyse eşit olduğu düşünülürse, kabaca herkesin suçiçeği geçirdiği söylenebilir.

Yüksek bulaştırmacılığı olduğu bilinen varisella ile temas sonrasında hassas olduğu bilinen kişilerin %80-90'ının klinik bulguları ile hastalığı geçirmektedir^{3,14}. Varisella ile temasın değerlendirilmesinde önem taşıyan hassasiyet için kişilerin varisella geçirdiğini belirtmeleri yeterlidir^{9,13,14}. Ancak yetişkinlerde varisella geçirmediğini belirtenlerin yaklaşık %70-80'inin antikor taşıdıkları literatürde belirtilmektedir¹⁵⁻¹⁹. Benzer şekilde kendi deneyimimiz olarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde yapmış olduğumuz araştırmamızda da varisella hikayesi olmayan öğrencilerin %80'inin antikor taşıdıkları görülmüştür.

Hastalığın geçirilmesi ile koruyucu immünite gelişmektedir. Ancak seyrek olmakla birlikte ikinci kez varisella geçirilebileceği de bilinmektedir^{2,14}. Literatürde özellikle immün baskılanma veya yetersizliğinde ikinci atağın görülme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir^{2,20,21}. Hastalık geçirildikten sonra tekrar temas edilmesi koruyucu antikor düzeyinde belirgin artışa neden olmaktadır². Bir bakıma immünolojik rapel etkisi yapan bu temas sonrası antikor artışının hayat boyu koruyucu immünite için gerekli olup olmadığı ise açıklık kazanmış değildir.

Zoster ile varisella arasında ilişki, 1870'li yıllarda von Bokay'ın zosterle temas edenlerde varisella gelişimine dikkat çekmesi ile gündeme gelmiştir². Uzun süreli izlemlerin

gerçekleştirildiği çalışmalar varisella geçirenlerin %15'inin hayatlarının bir döneminde zoster geçireceklerini göstermektedir².

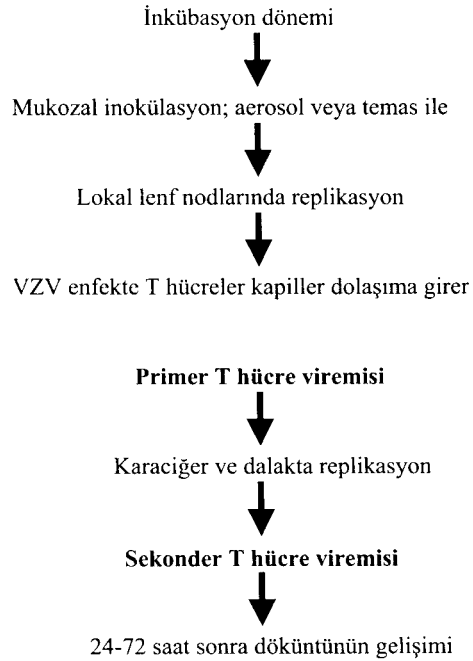
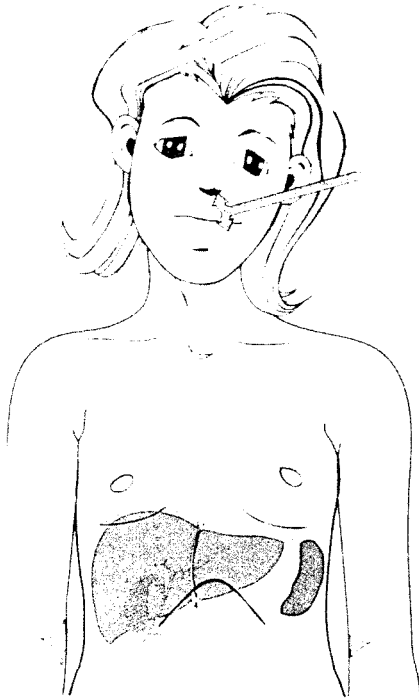
Dermatomal ağrının olduğu, veziküler döküntünün gelişmediği subklinik zoster vakaları da bulunmaktadır¹. Yaşla birlikte insidansın arttığı bilinmektedir, özellikle 50 yaşından sonra insidansın artış daha belirgindir^{13,14}. Yaşla birlikte artış, varisella virusuna karşı azalan hücresel immünite nedeni ile olmaktadır^{2,22}. Çocukluk çağında seyrek olarak görülen zoster özellikle in-utero veya hayatının ilk iki özellikle ilk yılı içerisinde varisella geçirme veya temas etme hikayesi olan çocuklarda görülmektedir^{3,22,23}. Bizim son iki yıl içerisinde görmüş olduğumuz zoster vakalarımızın tamamı da iki yaşından önce varisella geçirmiş çocuklar olması literatürde yer alan bu bilgi ile uyumludur.

Patogenez

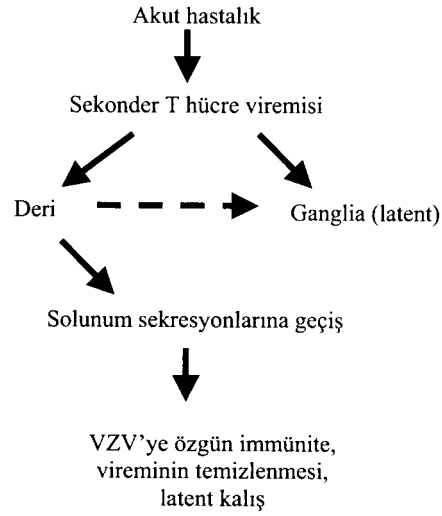
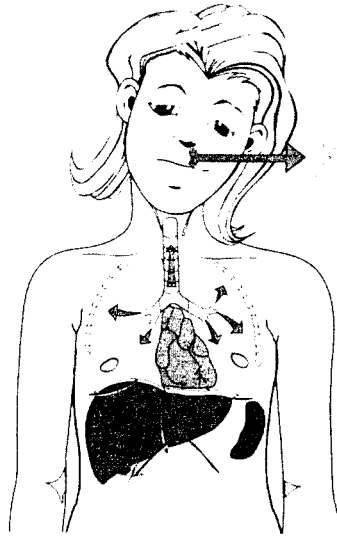
Solunum yolu veya direkt temas ile veziküler lezyondan, virusun mukozal yüzeylere inokülasyonu ile girişi gerçekleşir^{3,24,25}. Büyük olasılıkla bölgesel lenf nodlarında ilk replikasyonunu sonrasında VZV, primer viremisini yaparak karaciğer, dalak gibi

retiküloendotelial dokulara ulaşır². Bu dokularda replikasyonuna devam eden virus sonrasında dolaşımda yer alan monositlerin içerisinde sekonder viremisini yapar ve kütanöz epitel hücrelerine ulaşarak vezikül formasyonuna neden olur³ (Şekil 1). Sekonder viremi, inkübasyon süresinin son birkaç gününde ve klinik bulguların ortaya çıktığı ilk 24-72 saat içerisinde gerçekleşir³. Vezikülerin ortaya çıkışını takip eden 24-72 saat daha sekonder viremi ile deri epitel hücrelerinin etkilenmesi devam ettiği için deri lezyonlarındaki artış yoğun olarak bu dönemde görülür³. Benzer şekilde solunum yollarına sekonder viremi sırasında ulaşan VZV nedeni ile bulaştırmacılık veziküllerin gelişiminden 1-2 gün önce başlar ve veziküllerin ortaya çıkışı ile en üst düzeye çıkar^{2,3,24,25}. VZV'nin solunum yollarına ulaşarak bulaştırmacılığının olması, diğer herpes viruslarından farklılığını sağlayan özelliklerinden birisidir (Şekil 2).

Varisella zoster virusunun, primer enfeksiyon olarak isimlendirilen suçiçeğinden sonra dorsal kök ganglion hücrelerinde latent kalması virüsün klasik seyridir ve tüm suçiçeği geçirenlerde gerçekleşir²⁶ (Şekil 2). Latent kalma özelliği olan insan herpes virusu (HSV)



Şekil 1. Primer varisella enfeksiyonunun patogenezi.



Şekil 2. Akut suçiçeği enfeksiyonunda klinik.

dorsal ganglion nöronlarına yerleşirken, VZV nöronlardan çok satellit hücrelere oturur²⁷. Çeşitli nedenlerle sellüler immünitenin baskılandığı durumlarda VZV re-aktif olarak inervasyonun gerçekleştiği deri alanında (dermatomda) ağrı ve vezikülle karakterize zoster gelişimine neden olur. Zoster sırasında viremi gerçekleşmediği için solunum yolu ile virusun yayılımı söz konusu değildir. Ancak deri lezyonlarında virus bulunduğu için, veziküllerle temas eden öncesinde hastalığı geçirmemiş veya aşılanmamış duyarlı kişilerde suçiçeğine neden olur.

Varisella zoster virusu ile re-enfeksiyon literatürde tanımlanmış olmakla birlikte oldukça seyrekler²⁸. Genellikle klinik olarak bildirilen vakaların ilk ataklarının laboratuvar doğrulamaları olmadığı için bu konu üzerindeki tartışmalar sürmektedir. Ancak immün yetersizliği olanlarda ikinci kez suçiçeği görülmesi de nadir değildir.

Suçiçeği sonrasında humoral immün cevap, viral proteinlere karşı oluşturulan IgG, IgM ve IgA ile gerçekleşir^{2,29}. Gelişen bu antikorlar nötralizan aktiviteye sahiptir ve virus ile enfekte olan hücrelerin yıkımında esas rolü oynayan hücresel immüniteye destek olur. Bir diğer ifade şekli ile vireminin sonlandırılmasında ve deri lezyonlarının sınırlanmasında esas rolü hücresel immünite oynar²⁹. Örneğin agamaglobinemisi olan çocuklarda suçiçeği normal çocuklara göre daha ağır bir klinik ile seyir göstermezken,

hücresel immünitenin etkilendiği konjenital immün yetmezliklerde mortalitesi oldukça yüksek ağır klinik ile seyretmektedir²⁵. Varisella enfeksiyonları sonrasında immün hafıza (memory) helper (yardımcı) ve sitotoksik aktivite gösteren T hücreleri ile oluşur²⁹. Bu nedenle VZV immünitesi olan kişilerde VZV deri testi allerjenlerine gecikmiş tip hipersensitivite cevabı görülür²⁹.

VZV immünitesinin uzun süreli oluşunda zaman zaman suçiçeği veya zoster ile temas edilmesinin rol oynayıp oynamadığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak temas sonrasında immün cevapta artış olduğu bilinmektedir^{2,29}.

T hücre fonksiyonlarında veya VZV tanınmasında herhangi bir nedenle azalma sonrasında zoster gelişimine neden olmaktadır²². Gerek HIV pozitif kişilerin suçiçeği geçirdikten kısa süre sonra zoster geçirmeleri ve T hücre fonksiyonlarının tam olarak gelişmediği intra-uterin veya hayatın ilk zamanlarında suçiçeği geçirildiğinde erken dönemde zoster geliştirmeleri T hücre fonksiyonunun önemini göstermektedir^{22,23}.

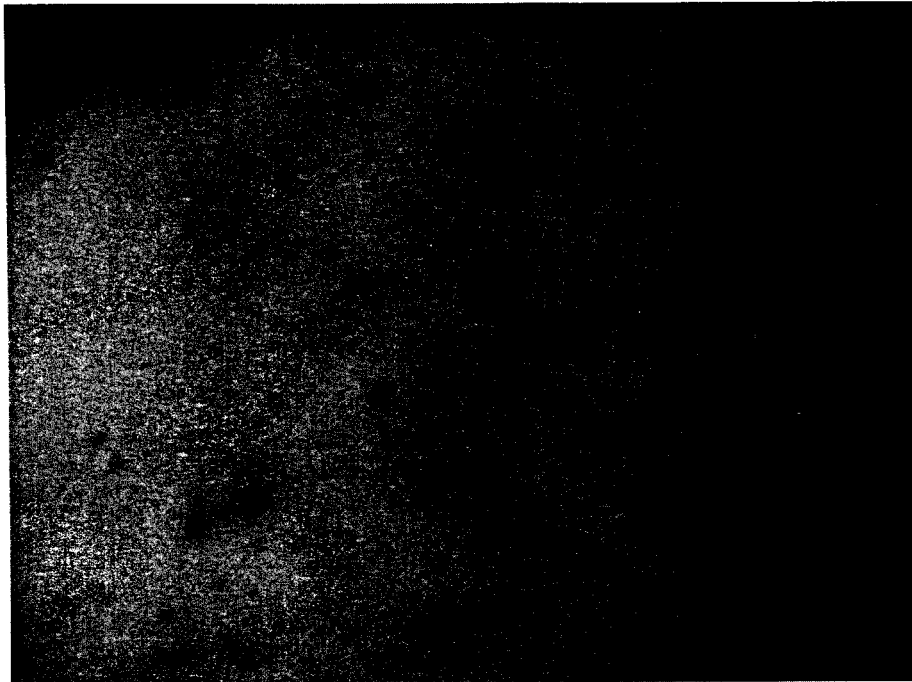
Klinik bulgular

Primer VZV enfeksiyonunda klinik bulgular, en geniş şekli ile 10-21 günlük inkübasyon döneminden sonra gelişir, sıklıkla bu süre 14-16 gündür³. Klasik bulgu olarak kabul edilen veziküler döküntülerin gelişiminden 24-48 saat

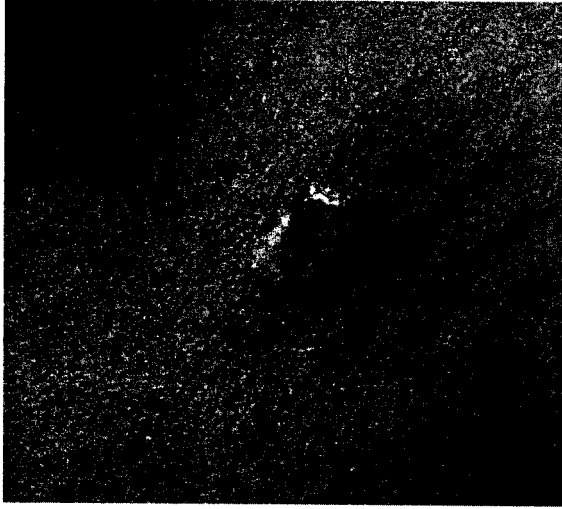
önce vakaların yaklaşık %50'sinde prodromal semptomlar gözlenir, genellikle bu semptomlar ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı ve hafif karın ağrısı şeklindedir^{3,25}. Polikliniğimize prodromal döneminde, ateş şikayeti ile başvuran ve izleminde suçiçeği tanısı alan hastalarımız bulunmaktadır. Gerek prodromal dönemde, gerekse hastalığın erken döneminde ateş hafif yükselir, ancak 39°C'nin üzerinde de sıklıkla tespit edilir. Lezyonlar saçlı deriden başlayarak yerçekimi doğrultusunda ilerleyerek, yüz ve gövdeye yayılır³. Genel anlamda ekstremitelerde lezyonların yoğunluğu gövde ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde azdır. Bir diğer ifade şekli ile suçiçeğinde lezyonlar sentrifugal yayılım gösterir, yani gövdede (ekstremiteler ile karşılaştırıldığında) daha yoğun olarak bulunur. Suçiçeğinin tanısıl döküntüsü, ilk olarak eritematöz makül olarak başlar ve berrak sıvı dolu vezikül formuna dönerek ilerler. Suçiçeğinin bir diğer karakteristik özelliği, aynı bölgede farklı evrelerdeki lezyonların tespit edilmesidir, yani polimorfizmin varlığıdır (Şekil 3). Suçiçeğinin vezikülü etrafında hale şeklinde eritem alanı vardır (Şekil 4). Berrak sıvı içeren vezikül çevresinde bu halenin görülmesi fizik muayene ile tanı konulmasını sağlar. Özellikle ilk 24-48

saat oldukça kaşıntılı olan lezyonların içerisinde yer alan berrak sıvının zamanla bulanıklaşması dikkat çeker ve vezikülün ortasında hafif bir çöküntü, umblikasyon ile kurutlanma dönemi başlar. Mukozal yüzeylerde (orofarinks, konjunktiva ve vajina gibi) de varisella lezyonları görülebilir, ancak bu lezyonlar deride olandan daha farklıdır ve sıklıkla küçük ülserler şeklindedir.

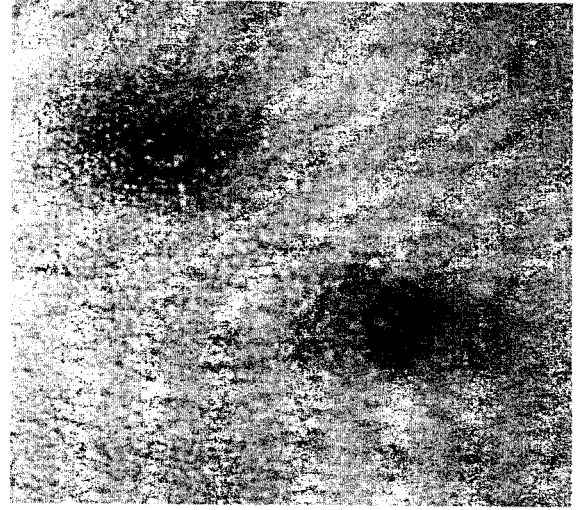
Sağlıklı kişilerde yeni lezyonlar ilk günlerde daha yoğun olmak üzere yedinci güne kadar devam eder^{3,25}. Literatürde yer alan bilgilere göre varisella lezyonlarının sayısı 12'den 1968'e kadar değişebilmektedir, ancak sıklıkla bu sayı 300 civarındadır²⁸. Ayrıca koruyuculuğu gösterilmiş olan aşılardan sonra, herhangi bir nedenle varisella geçirilecek olursa sıklıkla bu sayı oldukça azdır (50'nin altında)³⁰⁻³². Ev içi temas sonrasında gelişen varisella vakalarında, daha uzun süreli temas sonrasında daha fazla virusun alınmasıyla gerçekleşen inokülasyon ve primer viremi nedeni ile döküntü sayısı, hastalığın klinik şiddeti daha çok ve daha ağır olur^{3,25}. Ayrıca hastalığın şiddeti yaşla birlikte artar²⁵. Daha önceden var olan deri lezyonu (egzema gibi) veya inkübasyon döneminde gelişen deri travması (kaşıntı, güneş yanığı,



Şekil 3. Suçiçeğinin aynı yerde farklı dönemlerde olan deri lezyonları (polimorfizm).



A



B

Şekil 4. Etrafı eritemli suçiçeği vezikülünün karakteristik lezyonu.

cerrahi gibi) o bölgede döküntünün daha yoğun görülmesine neden olabilir³. Klasik olarak yüzeysel, epidermal yerleşimli olduğu için skar bırakmadan düzelen suçiçeği lezyonları haftalar, aylar süren hafif depigmentasyona neden olabilir³. Bu genellikle büyük çocuklarda ve göreceli olarak daha koyu deri renkli kişilerde sık görülmektedir.

Klasik görünümü ile aileler tarafından tanı konulan suçiçeği döküntüsü, erken dönemde enterovirüs, stafilokok döküntülerinden, kontak dermatitten ve böcek ısırığından zor ayırt edilebilir.

Çocukluk çağıının en sık enfeksiyonlarından birisi olan varisellanın klinik seyri içerisinde 7-10 günlük sürede kendi kendine düzelir ancak özellikle artan yaşla birlikte daha sık oranda görülen komplikasyonları ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilir (Şekil 5). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde rutin aşı uygulaması öncesinde görülen yılda dört milyon varisella vakasının 10.000'i

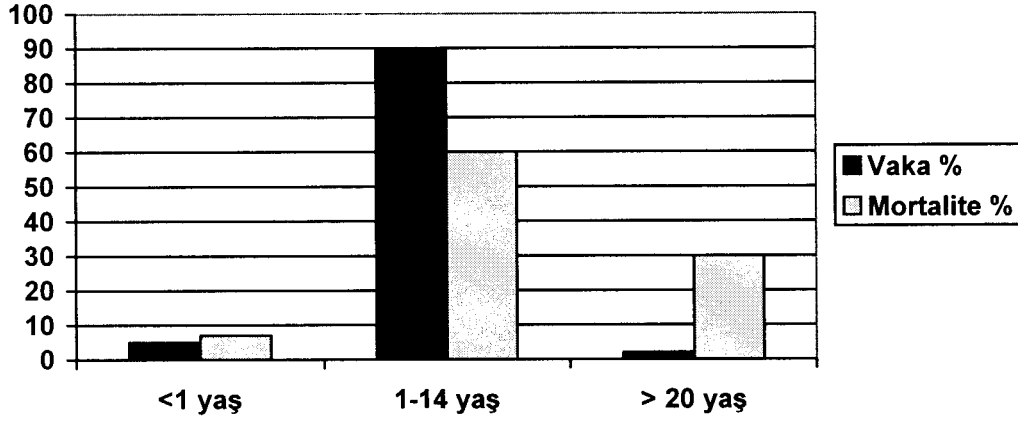
komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatırılmakta ve yaklaşık 100'ü doğrudan varisella nedeni ile kaybedilmektedir¹³. Vakaların %90'ı çocuklarda ortaya çıkmaktadır ve varisella nedeni ile hastaneye yatanların üçte ikisi, çocukluk çağıındadır ancak mortalitenin yarısı çocuklarda olmaktadır¹³. Buna rağmen ABD'de her hafta temas öncesinde sağlıklı olan bir çocuk varisella nedeni ile ölmektedir (Tablo I)³.

Komplikasyonlar öncesinde sağlıklı olan kişilerde ve değişik nedenlerle enfeksiyona karşı immün cevabı azalan kişilerde farklı şekillerde ve şiddette geliştiği için bu grupların ayrı ayrı değerlendirilmesi yerinde olacaktır.

Sağlıklı kişilerde en sık karşılaşılan sorun sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır. *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes*'in etken olduğu bu enfeksiyonlar uygun tedavilere rağmen skar gelişimine neden olabilir³. İmpetigo klasik görünümü ve bal mumu rengindeki kurutu ile kolaylıkla tanımlanabilirken, daha geniş

Tablo I. Gebelikte varisella ile temas

İmmün	Duyarlı
Anne adayı için, fetus için veya yenidoğan bebek için problem yok	Maternal Varisella pnömonisi Erken doğum Fetus Konjenital varisella sendromu Yenidoğan Perinatal varisella



Şekil 5. Yaş ile birlikte artan mortalite; yetişkinlerde primer su çiçeği daha seyrek görülmesine rağmen mortalite oranı çocuklara göre oldukça yüksektir.

lezyonlarda virusun kendisinin neden olduğu dev bülloz variselladan ayırım güç olabilir. Diğer sekonder bakteriyel enfeksiyonların başında selülitler gelmektedir, daha nadiren lenfadenitler ve deri altı apseleride gelişebilir. Özellikle destek dokunun göreceli olarak daha az olduğu boyun bölgesinde gelişen selülitler hava yollarında bası ile solunum sıkıntısı gelişimine neden olabilirler. Ayrıca genel hijyen koşullarındaki düzelme ile oldukça seyrek görülür hale gelen varisella gangrenoza, ekzotoksin A üreten *S. pyogenes*'in tekrar önem kazanması ile son yıllarda özellikle varisella sonrası gelişen nekrotizan fasiit ve diğer deri altı doku enfeksiyonları ile gündeme gelmiş ve mortalitelere neden olmuştur^{33,34}. Bu tabloda, sıklıkla gövdede veya ekstremitelerde yer alan bir vezikül *S. pyogenes* için giriş kapısı olarak görev yapmakta, çevresi kızarılarak, sıcak ve hassas hale gelmektedir. Bunu izleyen saatler içerisinde kızarıklık alan hızla ilerlemekte, alta kalan dokularda yoğun ödem gelişmekte ve bölge kirliliği kırmızı renk alarak nekrotizan fasiite ilerlemektedir. Ayrıca varisella lezyonundan giren bakteriyel patojenler hematojen yayılım yaparak, stafilokokkal veya streptokokkal pnömoni, artrit veya osteomyelit gelişimine neden olabilmektedir.

Nörolojik komplikasyonlar, öncesinde sağlıklı olan kişilerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan sonra varisellanın neden olduğu hastane yatışlarında ikinci sırada gelmektedir³⁵. Geniş bir yelpaze içerisinde yer alan nörolojik komplikasyonlar ensefalitten serebellar ataksiye kadar uzanmaktadır. Örneğin 1972-1973 yılları arasında yapılmış olan bir

çalışmada varisella nedeni gösterilebilen ensefalitlerin %13'ünde etken olarak bulunmuştur³⁶. Nörolojik komplikasyonlar özellikle beş yaş altında ve 20 yaş üzerinde suçiçeği geçirenlerde daha sık görülmektedir³⁶. Meningoensafalit aniden, konvülsiyon, bilinç değişikliği, ense sertliği ve ekstansör plantar cevap şeklinde gelişirken, serebellar ataksi daha yavaş gelişen yürüme bozukluğu, nistagmus ve konuşma güçlüğü ile karakterizedir³⁷. Her iki klinik tablonun varisellanın inkübasyon dönemi içerisinde gelişebildiği gösteren yayınlar bulunmasına rağmen sıklıkla şikayetler, döküntünün çıkışını takip eden 2-6. günlerde ortaya çıkar^{36,38}. Fatal vakalar bildirilmiş olmakla birlikte sıklıkla nörolojik şikayetler günler içerisinde düzelir, ancak serebellar ataksi bulgularının düzelmesi haftalar içerisinde de olabilir^{36,38}.

Ayrıca suçiçeği sırasında özellikle salisilat kullanımına bağlı olarak Reye sendromu gelişebilir ve bilinç değişikliği, halüsinasyonlar ve ajitasyona neden olabilir^{39,40}. Benzer şekilde seyrek olmakla birlikte varisella komplikasyonu olarak transvers myelitte görülebilir³⁸. Literatürde Guillain-Barré sendromu da varisella sonrasında tanımlanmıştır^{41,42}. Bu iki klinik tablo da kendilerine özgü nörolojik bulgularla seyreder.

Suçiçeği patogeneğinde tanımlanan, karaciğerdeki viral replikasyon döneminde karaciğer enzimlerinde yükselme saptanabilir^{43,44}. Vakaların %49'unda hafif, %28'inde daha belirgin olarak SGOT düzeylerinde yükselme gözlenir; nadiren çocukların küçük bir grubunda enzim düzeyleri 200 IU/L'nin üzerine çıkar ve

bu çocuklarda sıklıkla ciddi kusma şikayetleri de görülür^{43,44}.

Seyrek olmakla birlikte yine öncesinde sağlıklı olan çocuklarda tanımlanan bir diğer komplikasyonda trombositopenidir⁴⁵. Bazı vakalarda ciddi kanama problemlerine kadar uzanan bir kliniğe neden olan trombositopeni sıklıkla vezikül içerisine olan kanamalarla dikkati çeker. Ayrıca bazı vakalarda enfeksiyondan bir iki hafta sonra gelişen postenfeksiyöz trombositopeni de gelişebilir ve kanama komplikasyonları haftalarca devam edebilir⁴⁶. Arterial tromboza bağlı purpura fulminans gelişimi de suçiçeği sırasında olabilir.

Daha seyrek olmakla birlikte nefrit, hematüri, diffüz ödem gelişimi, hipertansiyon, perikardit, miyokardit ve pankardit gelişimi de varisella sonrasında bildirilmiştir⁴⁵.

Biz kliniğimizde varisella komplikasyonlarından sekonder enfeksiyonları, sık olarak görmekteyiz. Son yıllar içerisinde nekrotizan fasiit tablosu ile sonuçlanan, ancak yoğun antimikrobiyal tedavi ile mortalitesi önlenen iki hastamızın dışında deri enfeksiyonları ve varisella sonrasında pnömoni geliştiren çok sayıda hasta izledik.

Yüksek riskli kişilerde varisella komplikasyonları

Suçiçeği özellikle yetişkinlerde, immün yetmezliği olan çocuklarda, gebelerde ve yenidoğanda ciddi komplikasyonlarla seyretmektedir.

Çocukluk çağına oldukça seyrek görülen varisella pnömonisi adolesan ve yetişkinlerde sık olarak gelişmekte ve bu yaş grubunda varisellanın morbiditesinin daha fazla olmasına neden olmaktadır. Varisella ilişkili mortalitenin asıl nedeni de gelişen varisella pnömonisidir⁴⁷. Varisella pnömonisi sıklıkla, vezikül çıkışından 1-6 gün sonra (ortalama üçüncü gün) öksürük ve dispne ile başlar^{48,49}. Sıklıkla hipoksemi eşlik eder. Akciğer grafisi normal olabileceği gibi genellikle diffüz bilateral infiltrasyon görünümü vardır⁴⁹ (Şekil 6).

Gebelik döneminde suçiçeği geçirilmesi hem anne, hem de fetus için ciddi riskler getirmektedir (Tablo I). Varisella pnömonisi gebe olmayan yetişkinlerde olduğu gibi gebelerde de morbidite ve mortalitenin esas nedeni olmaktadır⁵⁰. Fetus için problem, spontan düşük, konjenital varisella sendromu,



Şekil 6. Varisella pnömonisi, bilateral diffüz infiltrasyon.

Tablo II. Konjenital varisella sendromunun klinik bulguları

Deri
Deri defektleri
Skarlar
Hipopigmentasyon
Bülloz lezyonlar
Ekstremiteler
Hipoplastik kollar
Müsküler atrofi ve denervasyon
Eklem anomalileri
Parmakların yokluğu ve malformasyonu
Gözler
Korioretinit
Mikrooftalmi
Anizokori
Santral sinir sistemi
İntra-uterin ensefalit
Konvülsiyon
Mental retardasyon
Üriner sistem
Hidronefroz
Hidroüreter
Gastrointestinal sistem
Ösefagus dilatasyonu
Reflu

premature doğum şeklinde olmaktadır. Maternal varisella nadiren konjenital varisella sendromuna (Tablo II) neden olmaktadır ve risk gebelik dönemi ile ilişkilidir. En yüksek risk gebeliğin ilk 20 haftasında suçiçeği geçirildiğinde vardır ve riskin %2-5 arasında olduğu hesaplanmaktadır^{13,51}. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde suçiçeği geçiren annelerin bebeklerinde problemler tanımlanmıştır. Ancak bunlar sıklıkla deri lezyonları, ekstremitelerde gelişim defektleri veya tek taraflı göz anomalileri şeklindedir⁵². Anne adayları doğumdan hemen önce suçiçeği geçirirse bebek için suçiçeği riski vardır ve atak hızı yaklaşık %20'dir⁹. Bebeğin doğumu ile annenin döküntülerinin çıkışı arasındaki süre beşgünden uzun ise bebek suçiçeği çıkarabilir. Ancak annenin enfeksiyonu ile bebeğin doğumu arasındaki süre maternal antikorların geçişi için yeterli olduğundan bebeğe pasif antikor geçişi olur ve ağır hastalık gelişimi beklenmez. Eğer bu süre beş günden daha kısa ise bebeğe pasif antikor geçişi olmadığı için bebek risk altındadır ve tedavi almadığında mortalitesi %30'lara kadar çıkar⁹. Aynı risk, annenin döküntülerinin doğumu takip eden iki gün içerisinde çıkması durumunda da vardır.

Antiviral tedavi verilmeyen lenfoproliferatif malignansı veya solid tümörü olan çocukların

%32-50'sinde varisella dissemine seyretmekte, %20'sinde varisella pnömonisi gelişmekte ve %7-17'sinde mortalite görülmektedir^{9,13}. Bu grupta hastalık daha uzun süre yeni lezyon gelişimi ile seyretmekte, pnömoni, hepatit, ensefalit ve intravasküler koagülopati çok daha sık gelişmektedir. Hastalığın ağır seyretme veya dissemine klinik gösterme riski, inkübasyon döneminde ve özellikle lezyon çıkışından önceki beş gün içerisinde kemoterapi alınmışsa artmaktadır². Bir diğer tanımlanmış risk faktörü ise döküntünün çıktığı dönemde absölu (net) lenfosit sayısının 500'ün altında oluşudur².

İmmün yetmezlikli çocuklarda mortaliteyi belirleyen pnömoni gelişimi olmaktadır⁴⁷. Ayrıca deri lezyonlarının hemorajik olması hastalığın şiddetini göstermektedir. Dissemine varisella pankreatit, nekrotizan dalak enflamasyonu, ösefajit ve enterokolit ile komplike olabilir. Ayrıca bu çocuklar gerek altta yatan hastalıkları, gerekse bu hastalıkları için aldıkları tedavi nedeni ile sekonder bakteriyel enfeksiyonlar açısından çok daha artmış risk altındadırlar.

Renal transplant hastalarında varisella dissemine seyreder ve özellikle trombositopeni ve hepatit daha sık gelişen komplikasyonlardır⁵³. Astma kontrolü için düşük doz steroid alan çocuklar için genellikle artmış riskten söz

edilmezken yüksek doz steroid kullanan çocuklarda mortalitenin yüksek olduğu literatürde belirtilmektedir⁹. Kombine immün yetmezliği, T hücre fonksiyon bozukluğu ve ayrıca adenozin deaminaz eksikliği, nükleosid fosforilaz eksikliği, kıkırdak saç hipoplazisi ve kısa ekstremiteli cüceliği olan çocuklarda varisella tedavisi verilmezse fatal seyretmektedir¹³. Ayrıca, Wiskott-Aldrich sendromu, ataksi telenjektazisi olan çocuklarda da dissemine hastalık riski yüksektir¹³.

Laboratuvar bulguları

Laboratuvar incelemeleri öncesinde sağlıklı olan çocukların değerlendirilmesi için gerekli değildir³. Biz kendi polikliniğimizde varisella tanısı için rutin laboratuvar incelemeleri yapmıyoruz. Bununla beraber lezyonların ilk çıktığı dönemde beyaz küre sayısında göreceli bir azalma olmakta ve 3-4. günden itibaren lenfositoz dikkat çekmektedir³. Karaciğer fonksiyon testlerinde de hafif anormallik sık rastlanılan bir laboratuvar bulgusu olmaktadır. Nörolojik komplikasyonların geliştiği vakalarda beyin-omurilik sıvısı incelemelerinde hafif lenfositik pleositoz (genellikle 100 hücre/ml'nin altındadır) ve bir miktar protein artışı (genellikle 200 mg/dl'nin altındadır) görülürken, glukoz düzeyi genellikle normaldir³⁸.

Sağlıklı çocuklardan farklı olarak immün yetmezlikli çocuklarda, erken tedavinin başlanması için derideki ilk döküntü veya zoster lezyonundan tanının konulması önem taşımaktadır. Bu amaçla lezyon tabanında yer alan epitel hücrelerinden yapılan Tzanck yaymasında multinükleer dev hücrelerin görülmesi tanı açısından önem taşır⁵⁴. Ancak bu şekilde hazırlanmış yaymadan yapılan incelemelerde hatalı negatiflik yüksek orandadır. Ayrıca multinükleer hücrenin görülmesi VZV herpes virus ayrımının yapılmasına olanak vermemektedir⁵⁴. Lezyondan yapılan viral kültürlerin 3-7 günde sonuç veriyor olması, etkinliği için erken başlanması gereken anti-viral tedavi için yönlendirici olmasına izin vermemektedir¹. Bu amaçla PCR yöntemi kullanılabilir. VZV'ye karşı gelişen antikor, inkübasyon döneminde ölçülemez. Ancak lezyonların gelişimini izleyen üçüncü günden itibaren hastaların hemen hemen tamamında tespit edilebilir¹. Konvalesan dönemde de belirgin artış gösterilebilir. Primer

enfeksiyondan sonra gelişen IgG cevabı ömür boyu devam eder. Tanısal amaçlı olarak IgM cevabı, yalancı negatif ve pozitif cevap tüm ticari amaçla kullanılan yöntemlerde ortaya çıktığı için dikkatle değerlendirilmelidir¹. IgG ise VZV'ye karşı immünitinin değerlendirilmesi amacıyla hikayesinde şüphede kalınılan vakalarda kullanılabilir.

Tedavi

Tedavide asiklovir, valasiklovir, famsiklovir ve foskarnet kullanılmaktadır⁵⁵. Asiklovir (9,2 hidroksi etoksimetilguanin) VZV ile enfekte hücrelerde viral timidin kinaz ile trifosfat formuna dönüştürülerek viral DNA polimeraz üzerinde kompetitif inhibitör şeklinde etki ederek DNA sentezinde zincir terminasyonu yaparak sentezi bloke eder⁵⁶. Asiklovirden, oral alındığında daha iyi absorbe edilen bir diğer nükleosid analogu olan famsiklovir ve valasiklovir, yetişkinlerde zoster için lisans almış ancak çocuklarda ayrıntılı çalışma sonuçları yoktur^{56,57}. Famsiklovir bir ön ilaç gibi etki ederek, enfekte hücrelerde yarılanma ömrü daha uzun olan pensiklovire dönüştürülür. Valasiklovir asiklovire dönüşür ve asiklovire göre dört kat daha yüksek serum düzeyleri sağlar⁵⁶. Asiklovirin VZV'ye karşı etkinliği HSV1 ve HSV2'den düşüktür bu nedenle VZV için kullanılacağı daha yüksek dozlarda verilmesi gereklidir⁵⁶. Bakteri direnç gelişiminde olduğu gibi VZV'nin uzun süre asiklovirle karşılaşması timidin kinaz içermiyen viral mutantların gelişimine neden olmakta ve mutant viruslar asiklovire dirençli olmaktadır^{55,58}. Asiklovire dirençli suşların tedavisinde parenteral foskarnet kullanılmalıdır⁵⁶.

Asiklovir tedavisi ile immün yetmezlikli hastalarda varisellanın mortalitesi vireminin terminasyonu ile belirgin şekilde düşürülmüştür⁵⁹. Ancak tedavini viremi döneminde yani erken başlanması ile istenilen sonuçlar elde edilebilmektedir. Tedavi indikasyonu, tedavinin uygulama yolu ve süresi, konağın özelliklerine, enfeksiyonun yaygınlığına bağlıdır. Öncesinde sağlıklı olan kişilerde VZV replikasyonu döküntünün çıkışını izleyen üçüncü günden sonra sonlandığı için asiklovir kullanımı önerilmemektedir^{9,13,14}. İmmün yetmezlikli kişilerde ise replikasyon daha uzun süre devam ettiği ve hastalığın dissemine olma olasılığı daha yüksek olduğu için asiklovir tedavisi önerilmektedir⁹. Ayrıca 12 yaşın üzerindeki,

kronik deri yada akciğer hastalığı bulunanlar, uzun süreli salisilat tedavisi uygulananlar, kısa aralıklı yada aerosol steroid kullananlar gibi ciddi immün yetmezliği olmayanlar, ancak orta veya ağır suçiçeği geçirme riski daha yüksek olanlar için oral asiklovir tedavisi verilebilir⁹. Ayrıca literatürde ev içi ikincil vakalarda daha yoğun temas nedeni ile hastalığın daha ağır geçirilme riski göz önüne alınarak tedavi verilmesi önerilmektedir^{9,13}. Gebelerde komplikasyon görülmediğinde fayda risk değerlendirmesi tam olarak yapılmadığı için rutin asiklovir önerilmemektedir⁹. Ancak ikinci ve üçüncü trimesterde asiklovir verilmesini öneren yayınlar da bulunmaktadır⁶⁰. İmmün yetmezliği olan çocuklarda tedavi intravenöz yolla olmalıdır^{9,13}.

Suçiçeğinde asiklovir ile tedavi döküntünün çıkışını takip eden ilk 24 saat içerisinde başlanırsa, hastalığın süresi ve şiddetinde %25 ile %30 oranında azalma sağlamaktadır^{9,13}.

Asiklovir önerileri Tablo III'te verilmiştir.

Asiklovirin zoster tedavisinde de etkili olduğu plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir^{57, 59, 60}. Antiviral tedavi zoster için özellikle ağrının giderilmesi ve disseminasyon riski olan hastalarda hastalığın ilerlemesinin önlenmesi için kullanılmaktadır. Asiklovir dozu 1.5 gr/m² veya 30 mg/kg/gün, üç doza bölünmüş şekildedir⁵⁹. Tedavi süresi yedi gün veya yeni lezyon çıkışı durduktan iki gün sonrasına kadardır. Genel gözlemler ve bizim kendi polikliniğimizde izlediğimiz hastalar, tedavi ilk 72 saatte başladığında daha başarılı sonuçlar alındığı izlenimini vermektedir. Ancak özellikle immün yetmezliği olanlarda geç başlayan tedavinin de etkili olduğu unutulmamalıdır.

Suçiçeği geçiren çocuklarda salisilat, Reye sendromu gelişimi riskini yükselttiğinden kullanılmamalıdır. Ateşin kontrol altına alınmasında parasetamol tercih edilmelidir. Son yıllarda bazı nonsteroidal anti-enflamatuar

Tablo III. Asiklovir tedavisi

Asiklovir endikasyonu olanlar

Hasta grubu

- Malignansi, kemik iliği veya organ transplantasyonu, veya yüksek doz steroid alanlar,
- Konjenital T hücre fonksiyon bozukluğu veya eksikliği olanlar,
- HIV enfeksiyonu olanlar,
- Neonatal varisella (annesinde doğumundan önceki beş gün veya doğumdan sonraki iki gün içinde varisella gelişenler),
- Pnömoni veya ensefalit geliştirenler.

Uygulama

- İlk lezyon gelişimini takip eden en kısa sürede tedavi başlanmalıdır,
- İntravenöz yolla uygulanmalıdır,
- Doz
 - 1 yaşın altında 30 mg/kg/gün, 3 dozda, birer saatlik infüzyonlar şeklinde,
 - 1 yaşın üzerinde 1.5 g/m²/gün, 3 dozda, birer saatlik infüzyonlar şeklinde,
- Süre
 - 7 gün veya
 - Yeni lezyon gelişimi durduktan 48 saat sonrası.

Asiklovir tedavisi isteğe bağlı olanlar

Hasta grubu

- Kronik deri lezyonu olanlar,
- Kronik hastalığı olup, VZV ile kronik hastalığı ağırlaştırabilecek kişiler. Örneğin: kistik fibrozis, kronik akciğer hastalığı olanlar, diyabet, kronik salisilat tedavisi veya intermitan steroid kullananlar,
- 12 yaşından büyük olanlar, eviçi temas ile suçiçeği geçirenler.

Uygulama

- İlk 24 saat içerisinde başlanmalı,
- Oral yolla,
- 80 mg/kg/gün, 4 dozda (en çok 800 mg),
- Süre 5 gün.

ilaçlarla ağır suçiçeği ve sekonder bakteriyel enfeksiyon geçirme riskinin arttığı bildirildiği için dikkat edilmelidir⁹.

Korunma

Suçiçeğinin bulaştırmıcılığı lezyonların gelişiminden 24-48 saat önce başladığı için bulaşmanın önlenmesi güçtür. Ayrıca okula devamın önlenmesi okuldaki salgının durdurulması konusunda da yardımcı olmaktadır. Bu amaçla pasif immünoprofilaksi ve aşı uygulamaları yapılmaktadır.

Yüksek titrede antikor cevabı olanlardan hazırlanan, varisella zoster immünglobülin (VZIG), temastan hemen sonra uygulanacak olursa atak hızını azaltmaktadır⁹. VZIG uygulamasına rağmen enfeksiyon gelişmekte, ancak gelişen enfeksiyon sıklıkla daha az yaygınlıkta olmakta ve pnömoni riski ortadan kalkmaktadır^{9,13, 61}. Ancak döküntü geliştikten sonra verilen VZIG'nin hastalık şiddeti ve komplikasyonları açısından bir etkisi olmamaktadır⁶¹. Bu nedenle VZIG temastan en geç 96 saat, tercihen 48 saat sonra uygulanmalıdır. VZIG profilaksisi immün yetmezliği olanlara, gebelere ve maternal varisella ile teması olan yenidoğanlara önerilmektedir⁹. Yenidoğan bebeklerde kullanım doğumdan önceki beş gün içinde veya doğumdan sonraki iki gün içinde maternal

varisella tespit edildiğinde önerilmektedir. VZIG endikasyonları Tablo IV'de özetlenmiştir.

VZIG uygulanması yüksek risk taşıyan kişilerde hastalık gelişimini tamamen önlemez. VZIG uygulamasına rağmen varisella gelişimi özellikle aile içi temasın olduğu durumlarda daha yüksektir. İmmünyetmezliği olan çocuklara temas sonrasında VZIG verilmesi varisella geçirme risklerini belirgin şekilde azaltmaktadır, ancak buna rağmen bu çocukların %11'i varisella pnömonisi geliştirmektedirler⁶¹. Bu çocuklar arasında intravenöz immünglobülin (IVIG) kullanımında sık olduğu için, son 2-3 hafta içerisinde yüksek doz (100-400 mg/kg) IVIG alanlara yeterli varisella antikorları aldıkları için tekrar VZIG uygulaması gereksiz olduğunun bilinmesi ekonomik avantaj sağlayacaktır. VZIG uygulaması sonrasında pasif antikor titresi hastaların bir grubunda iki hafta, diğer grubunda dört haftada düştüğü için, iki haftadan sonra gerçekleşen yeni temaslarda VZIG uygulamasının tekrarlanması gereklidir⁹.

VZIG uygulanan kişilerle ilgili olarak bilinmesi gereken bir diğer önemli noktada VZIG sonrasında inkübasyon döneminin 28. güne kadar uzayabileceğidir^{9,13}. Ancak ülkemizde VZIG preparatı bulunmamaktadır, ancak özel istek ile yurt dışından getirilerek kullanılabilir.

Tablo IV. Varisella zoster immünglobülin (VZIG) kullanımı

Risk grubu

- Varisella hikayesi olmayan immün yetmezlikli çocuk,
- Varisella hikayesi ve varisellaya karşı antikorlu olmayan gebe,
- Annesi doğumdan önceki beş gün içinde veya doğumu takip eden iki gün içerisinde suçiçeği geçiren yenidoğan,
- Prematüre bebekler (28 haftadan küçük veya 1000 gr'dan küçük veya annesinde varisella hikayesi ve varisellaya karşı antikorlu olmayan prematüre bebekler) temas sonrasında.

Temasın değerlendirilmesi

Varisella

- Ev içi temas,
- Yakın kapalı alanda yüz yüze temas,
- Hastane içerisinde indeks vaka ile aynı odada veya serviste bulunma,
- Yenidoğanın maternal varisella ile karşılaşması

Zoster

- İndeks vaka ile yakın direkt temas yakın temas olarak değerlendirilir ve bulaştırmıcılık açısından risk taşır.

VZIG kullanımı

- VZIG temastan en geç 96 saat sonra tercihen 48 saat içerisinde uygulanmalıdır,
- Her 10 kg'a 125 U olacak şekilde (en çok 625 U) intramusküler uygulanır.

Tablo V. Aşı endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyonlar

12 ay 13 yaş arasındaki hikaye ile varisella geçirmemiş olan çocuklar,
13 yaş üzerinde varisella hikayesi ve serolojisi negatif olanlar

Kontrendikasyonlar

Konjenital immünyetmezlikler,
Kanama diyatezleri,
Semptomatik HIV enfeksiyonu,
Yüksek doz kortikosteroid (>2 mg/kg/gün prednisolon veya eşdeğerini 1 aydan uzun süre alanlar),
Gebelik,
Neomisin allerjisi,
Son 5 ay içerisinde irnmünglobülin veya kan ürünü alanlar,
Son 6 hafta içerisinde salisilat kullanımı

Antiviral ajanlarla profilaksi konusunda yayınlar olmasına rağmen yeterli klinik çalışma olmadığı için temas sonrasında rutin asiklovir ile profilaksi önerilmemektedir. Aşı ile etkin korunma sağlanmaktadır. Ülkemizde lisans almış olan Okavax (Aventis Pasteur) ve Varilrix (GlaxoSmithKline) varisella aşıları Japonya'da 1970'li yılların başında izole edilmiş olan Oka suşunun canlı attenüe formundan elde edilmiştir¹³. İlk defa 1984 yılında Avrupa'nın birçok ülkesinde, 1986'da Japonya'da ve 1989'da da Kore'de yüksek risk altındaki çocuklar için lisans almış olan aşı 1999 yılından itibaren de ABD'de rutin aşı şemasına alınmıştır⁹. ABD'de aşı şemasına dahil edilmeden önce iki milyon dozdan fazla önerilmiş olan aşının, ABD'de de aşı programında da 10 milyon dozdan fazla kullanıldığı bilinmekte ve ciddi bir yan etkinin de bugüne kadar bildirilmediği belirtilmektedir¹⁴. Biz 12 aydan büyük olan çocuklara, güvenilir varisella hikayesi yoksa, varisella aşısını önermekteyiz. Uygulama 12 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklara tek doz olarak, 13 yaş ve üzerindeki adölesan ve yetişkinlerde varisella aşısını, suçiçeği geçirmediğini belirttiklerinde serolojik test sonrasında, en az dört hafta ara ile iki doz aşı gerekmektedir. Aşı 13 yaşına kadar, tek doz ile %95'in üzerinde serolojik cevap, 13 yaş ve üzerinde, tek dozdan sonra %78-82, ikinci dozdan sonra %99 serolojik cevap oluşturmaktadır¹³. 13 yaş ve üzerinde bu nedenle en az bir ay ara ile iki doz aşı önerilir^{9,13}. Aşı önerileri Tablo V'de özetlenmiştir.

Serolojik test uygulanmasına neden olarak; suçiçeği geçirmediğini belirten yetişkinlerin %71-93'ün immün olduğunu gösteren çalışmaların varlığı ile Kanra ve arkadaşları

tarafından Türkiye'nin dokuz ilinde gerçekleştirilen seroprevalans çalışmasında 10-15 yaş üzerinde seropozitifliğin %90'ın üzerine çıkmasını gösterebiliriz^{16,1792}. Bu bakımdan adölesan ve yetişkinlere aşı önerisi öncesinde serolojik test yapılması maliyet-yarar açısından faydalı görülmektedir. Aşının diğer çocukluk çağı aşıları ile eş zamanlı yapılması yan etki profilinde artışı veya immünojenitesinde azalmaya neden olmadığı bilinmektedir. Bu özelliği ile aşı diğer (çocukluk çağının rutin aşıları) aşılarla eş zamanlı yapılabilir¹³. Ancak attenüe canlı aşı olan varisella aşısı kızamık, MMR (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) gibi diğer canlı aşılarla eş zamanlı uygulanmadığında, aralarında en az 30 gün bırakılarak aşıların uygulanması gereklidir⁶³. Amerika Birleşik Devletleri'nde Aşı Güvenliği Bilgi Sistemi kullanılarak Kasım 1995 ile Aralık 1999 yılları arasında varisella aşısı ile aşılananlar incelendiğinde eğer MMR aşısı ile arasındaki süre 30 günden az ise aşının koruyuculuğunda azalma olduğu gösterilmiştir⁶³. Bu çalışmada, MMR aşısı ile varisella aşısı arasındaki sürenin 30 günden kısa olduğu çocuklarda, sürenin 30 gün veya daha uzun olduğu çocuklara göre varisella geçirme riski iki buçuk kat fazla bulunmuştur⁶³. Bu bilgilerin ışığında özellikle varisella aşısı uygulamasında, MMR aşısının ya eş zamanlı yada iki aşı arasında en az 30 gün sürenin bulunmasına dikkat edilmesi gereklidir.

Ayrıca suçiçeği geçirebilecek durumda ve bir hastayla teması olmuş çocuklara; hastalığı önlemek ya da önemli ölçüde hafifletmek amacıyla, tercihen temastan 72 saat ve hatta 120 saat sonrasında kadar suçiçeği aşısı yapılabilir^{9,13,64-66}. Suçiçeğiyle temas sonrası hastalıkla sonuçlanmazsa, temastan sonra

yapılmış olan aşı daha sonraki temaslara karşı koruyucu olacaktır.

Sonuç olarak varisella çocukluk çağının en sık karşılaşılan sağlıklı çocuklarda bile ciddi komplikasyonlara neden olabilen ve en önemlisi aşı ile korunulması mümkün olan bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

- Gershon AA, LaRussa P, Steinberg SP. Varicella zoster virus. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology* (6th ed). Washington, DC: ASM Press, 1995: 895-904.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus: molecular virology and virus-host interactions. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4: 442-449.
- Gershon AA. Varicella zoster virus. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1769-1777.
- Balfour HH Jr. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunosuppressed children. *J Pediatr* 1984; 104: 134-136.
- Nyerges G, Meszner Z, Gyarmati E, Kerpel-Fronius S. Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. *J Infect Dis* 1988; 157: 309-313.
- Balfour HH, Kelly JM, Suarez CS, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990; 116: 633-639.
- Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1539-1544.
- Weitekamp MR, Schan P, Aber RC. An algorithm for the control of nosocomial varicella-zoster virus infection. *Am J Infect Control* 1985; 13: 193-198.
- American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Pickering LK (ed). *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases* (25th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000: 624-638.
- Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-97: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001; 323: 1091-1093.
- Seward JF. Update on varicella. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 619-621.
- Straus SE. Varicella-zoster virus immunity and prevention: a conference perspective. *Arch Virol Suppl* 2001; 17: 173-178.
- CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45 (No. RR-11).
- CDC. Prevention of varicella: update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48 (No. RR-6).
- Linder N, Ferber A, Kopilov U, et al. Reported exposure to chickenpox: a predictor of positive anti-varicella-zoster antibodies in parturient women. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 423-426.
- Ronan K, Wallace MR. The utility of serologic testing for varicella in an adolescent population. *Vaccine* 2001; 19: 4700-4702.
- Villasis-Keever MA, Pena LA, Miranda-Novales G, et al. Prevalence of serological markers against measles, rubella, varicella, hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among medical residents in Mexico. *Prev Med* 2001; 32: 424-428.
- Harel Z, Ipp L, Riggs S, Vaz R, Flanagan P. Serotesting versus presumptive varicella vaccination of adolescents with a negative or uncertain history of chickenpox. *J Adolesc Health* 2001; 28: 26-29.
- Struwing JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC. The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US Navy and Marine Corps recruits. *Am J Public Health* 1993; 83: 1717-1720.
- Fehr T, Bossart W, Wahl C, Binswanger U. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: four cases and a review of the literature. *Transplantation* 2002; 73: 608-611.
- Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001; 8: 32-36.
- Morgan R, King D. Shingles: a review of diagnosis and management. *Hosp Med* 1998; 59: 770-776.
- Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001; 21: 545-549.
- Goldmann DA. Transmission of infectious diseases in children. *Pediatr Rev* 1992; 13: 283-293.
- Drwal-Klein LA, O'Donovan CA. Varicella in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 938-949.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Gilden DH. Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 770-780.
- Mahalingam R, Kennedy PG, Gilden DH. The problems of latent varicella zoster virus in human ganglia: precise cell location and viral content. *J Neurovirol* 1999; 5: 445-448.
- Weller TH. Varicella and herpes zoster: a perspective and overview. *J Infect Dis* 1992; 166 Suppl 1: S1-S6.
- Arvin AM. Immune responses to varicella-zoster virus. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 529-570.
- Bernstein HH, Rothstein EP, Watson BM, et al. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 92: 833-837.
- White CJ, Kuter BJ, Ngai A, et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 19-23.
- Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 91: 17-22.
- Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990; 336: 1167-1171.

34. Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, et al. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in southern California. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 146-150.
35. Peterson CL, Mascola L, Chao SM, et al. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J Pediatr* 1996; 129: 529-536.
36. Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P. Infections of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. *Intervirology* 1997; 40: 72-84.
37. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342: 635-645.
38. Tseng HW, Liu CC, Wang SM, Yang YJ, Huang YS. Complications of varicella in children: emphasis on skin and central nervous system disorders. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33: 248-252.
39. Larsen SU. Reye's syndrome. *Med Sci Law* 1997; 37: 235-241.
40. Valencia AM, Quevedo FW, Quintos LS. Reye's syndrome: not of historical interest only. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1011-1012.
41. Chua HC, Tjia H, Sitoh YY. Concurrent myelitis and Guillain-Barré syndrome after varicella infection. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 643-644.
42. Roccatagliata L, Uccelli A, Murialdo A. Guillain-Barré syndrome after reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 65-66.
43. Feldman S, Crout JD, Andrew ME. Incidence and natural history of chemically defined varicella-zoster virus hepatitis in children and adolescents. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 33-36.
44. Borum ML, Zimmerman HJ. Hepatitis associated with varicella infection in an immunocompetent adult. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 165.
45. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108: E79.
46. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19: 253-259.
47. Roberts N, Peek GJ, Jones N, Firmin RK, Elbourne D. Deaths from chickenpox. Extracorporeal membrane oxygenation has important role. *BMJ* 2002; 324: 610-611.
48. Jones AM, Thomas N, Wilkins EG. Outcome of varicella pneumonitis in immunocompetent adults requiring treatment in a high dependency unit. *J Infect* 2001; 43: 135-139.
49. Gaerte SC, Tarver RD. Diagnostic case study: varicella pneumonia. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 353-355.
50. Haris RE, Rhoades ER. Varicella pneumonia complicating pregnancy: report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1965; 25: 734-740.
51. McCarter-Spaulding DE. Varicella infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30: 667-673.
52. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; 20: 548-554.
53. Fehr T, Bossart W, Wahl C, Binswanger U. Disseminated varicella infection in adult renal allograft recipients: four cases and a review of the literature. *Transplantation* 2002; 73: 608-611.
54. Cohen PR. Tests for detecting herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *Dermatol Clin* 1994; 12: 51-68.
55. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E. Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infections: a guide to treatment. *Drugs* 1999; 57: 187-206.
56. Keating MR. Antiviral agents for non-human immunodeficiency virus infections. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1266-1283.
57. Arvin AM. Management of varicella-zoster virus infections in children. *Adv Exp Med Biol* 1999; 458: 167-174.
58. Balzarini J, Naesens L, Clercq ED. New antivirals - mechanism of action and resistance development. *Curr Opin Microbiol* 1998; 1: 535-546.
59. Balfour HH. Antiviral drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1255-1268.
60. Rajan P, Rivers JK. Varicella zoster virus. Recent advances in management. *Can Fam Physician* 2001; 47: 2299-3204.
61. Weintrub PS. Uses of immune globulins in the prophylaxis and treatment of viral infections. *Clin Lab Med* 1987; 7: 897-910.
62. Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Varicella seroprevalence in a random sample of the Turkish population. *Vaccine* 2002; 20: 1425-1428.
63. MMWR. Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines-United States, 1995-1999. *MMWR* 2001; 50: 1058-1061.
64. Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 256-257.
65. Watson B, Seward J, Yang A, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000; 105: 84-88.
66. Kanra G, Ceyhan M, Ozmert E. Postexposure varicella vaccination in nine-month-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1029-1030.