

# Çocuklarda Suçiçeği Enfeksiyonu ve Bağışıklama

Oğuzhan Durmaz\*, Safiye Helvacı\*\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Uzm. Dr.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Variella Zoster Virüsü (VZV), suçiçeği (Suçiçeği ya da Chickenpox) ve zona (Herpes zoster ya da Shingles) denen hastalığın etkenidir. Suçiçeği sıklıkla çocuklarda ateş ve jeneralize veziküller döküntü ile karakterize, hafif seyirli, çok bulaşıcı bir hastalıktır. VZV primer enfeksiyondan sonra arka sinir köklerine yerleşir. Zona dorsal ganglionlara yerleşen virusun reaktivasyonu sonucu gelişen sıklıkla yaşamın ilerleyen dönemlerinde, latent kaldığı ganglionun inervasyonunu aldığı dermatom bölgesinde veziküller lezyonlarla ortaya çıkar (1,2).

Herpes zoster eski Yunanca'dan "ürpermek, sinsice ilerlemek" anlamı taşıyan "herpes" ve yine eski Yunanca ve Latince kökenli "kuşak, kemer" anlamında ki "zoster" den gelmektedir (3).

## Virus Morfolojisi ve Özellikleri

Bu virus Herpes virus ailesinin bir üyesi olup, alfa herpes subfamilyasında, Suçiçeği virus, Human Herpes virus 3 veya Variella Zoster Virüs (VZV) olarak adlandırılır. Genomik yapısı çift sarmallı DNA'dır. Genomik yapı, 162 heksagonal kapsomerden oluşan nükleokapsid tarafından çevrelenir ve yaklaşık 100 nm'lik ikosaedron şeklinde lipid içeren kılıf ile sarılarak virusun 200 nm'lik şeklini oluşturur (1,2). VZV'un gpl (gE), gpII (gB), gpIII (gH), gpIV (gC) ve gpV olmak üzere 5 tip glikoproteini mevcuttur. VZV ile enfekte olan konak hücrelerinde gE proteini bolca üretilir ve IgG'nin Fc kısmına nonkovalent bağlanır (1,2). Bir çok özellikleri ile Herpes simplex virusuna benzerlik gösterir. Her ikisi de insan fibroblast hücre kültüründe sitopatik etki oluşturur. Ancak VZV, Herpes simplex virus (HSV)'un aksine deney hayvanlarında hastalık oluşturmaz.

VZV ısıya duyarlıdır, 50-60° C'de kısa sürede inaktive olur. Virusun zarf yapısı bozulursa enfektif özelliğini kaybeder.

## Bulaşma

Bilinen en bulaşıcı hastalıklardan birisinin etkeni olan VZV, enfekte kişiden hava yolu, damlacık veya duyarlı kişi ile direkt temas sonucu bulaşmaktadır. Virusun deri lezyonlarından kolaylıkla izole edilebildiği halde solunum yollarında virusun gösterilmesi kolay değildir. Bu özelliği ile doğrudan temas olmadan da bulaşabildiği için "koridor hastalığı" olarak da tanımlanmaktadır (4,5). Hastalığın bulaşıcılığı lezyonlar ortaya çıkmadan 1-2 gün önce başlar ve lezyonlar kabuklanana kadar devam eder (3,6).

Zona, duyarlı kişilere VZV virusunun bulaşmasına neden olmakla birlikte suçiçeği ile karşılaştırdığında daha düşük bulaştırıcılığa sahiptir (7,8,9). Bunun en önemli sebebi solunum yolu ile bulaşmanın olmaması ve dermatomal yerleşim gösteren veziküler lezyonlarında, suçiçeği veziküllerinden daha az sayıda viral partikül içermesidir (1). İn utero enfeksiyonlar, annede suçiçeği ve nadiren zona enfeksiyonu sırasında virusun plasentadan geçişiyle olabilmektedir.

## Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın olarak görülen suçiçeği erkek ve kızlarda eşit oranda görülmektedir (10,11). Hastalık hava yolu ve temas ile bulaştığı için özellikle kreş ve okul hayatının ilk yıllarında görülmektedir. Ilıman iklimlerde suçiçeği enfeksiyonu en sık kış sonlarında ve ilkbahar başında ortaya çıkarken, tropikal iklimlerde ise, suçiçeği epidemiyolojisi değişmektedir, mevsimsel ilişki daha azdır (10,12). Yüksek bulaştırıcılığı olduğu bilinen suçiçeği ile temas sonrasında hassas olduğu bilinen kişilerin %80-90'ı klinik bulgular ile hastalığı geçirmektedir (13,14). Yetişkinlerde suçiçeği geçirmediğini belirtenlerin yaklaşık %70-80'inin antikor taşıdıkları literatürlerde belirtilmektedir (15,16). Güler Kanra ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri üzerinde yaptıkları araştırmada suçiçeği hikayesi olmayan öğrencilerin %80'inin antikor taşıdığı tespit edilmiştir. Hastalığın geçirilmesi ile koruyucu immunité gelişmektedir. Ancak seyrek olmakla birlikte ikinci kez suçiçeği geçirilebileceği de bilinmelidir (14,17). Literatürde özellikle immün baskılanma veya yetersizliğinde ikinci atağın görülme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir.

Zona ile suçiçeği arasındaki ilişki, 1870'li yıllarda Von Bokay'ın zona ile temas edenlerde suçiçeği gelişimine dikkat çekmesi ile gündeme gelmiştir. Uzun süreli izlemlerin gerçekleştirildiği çalışmalar suçiçeği geçirenlerin %15'inin hayatlarının bir döneminde zona geçireceklerini göstermektedir (2,18). Dermatomal ağrının olduğu, veziküler döküntünün gelişmediği subklinik zona vakaları da bulunmaktadır (1,19). Zona insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir, özellikle 50 yaşından sonra insidansında artış daha belirgindir (13,14,20). Yaşla birlikte artış, suçiçeği virusuna karşı azalan hücresel immunité nedeni ile olmaktadır (21,22). Çocukluk çağında seyrek olarak görülen zona özellikle in-utero veya hayatın ilk iki, özellikle de ilk yılı içerisinde suçiçeği geçirme veya temas etme hikayesi olan çocuklarda görülmektedir (3,22,23).

## Patogenez

Solunum yolu veya direkt temas ile veziküler lezyondan, virüsün mukozal yüzeylere inokülasyonu ile girişi gerçekleşir (3,24,25). Büyük olasılıkla bölgesel lenf nodlarında ilk replikasyonu sonrasında VZV, primer viremisini yaparak karaciğer, dalak gibi retikuloendotelial organlara ulaşır. Bu dokularda replikasyonu devam eden virus sonrasında dolaşımda yer alan monositlerin içerisinde sekonder viremisini yapar ve kutanöz epitel hücrelerine ulaşarak vezikül formasyonuna neden olur (3,26) Veziküllerin 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 görülür. VZV'nin solunum yollarına ulaşarak bulaştırıcılığının olması, diğer herpes viruslarından farklılığını sağlayan özelliklerindedir. Latent kalma özelliği olan insan herpes simpleks virusu (HSV) dorsal ganglion nöronlarına yerleşirken, VZV nöronlardan çok satellit hücrelere oturur (27). Çeşitli nedenlerle selüler immunitenin bozulduğu durumlarda VZV reaktif olarak inervasyonun gerçekleştiği deri alanında (dermatomda) ağrı ve vezikülle karakterize zona gelişimine neden olur. Zona sırasında viremi gerçekleşmediği için solunum yolu ile virüsün yayılımı söz konusu değildir. Ancak deri lezyonlarında virus bulunduğu için, veziküllerle temas eden öncesinde hastalığı geçirmemiş veya aşılammış duyarlı kişilerde suçiçeği enfeksiyonu ortaya çıkabilmektedir (28,29,30).

Suçiçeği sonrasında humoral immun 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 immuniteye destek olur. Bir diğer ifade şekli ile vireminin sonlandırılmasında ve deri lezyonlarının sınırlandırılmasında esas rolü hücresel immunitenin oynar (29,31). Örneğin agamaglobulinemisi olan çocuklarda suçiçeği normal çocuklara göre daha ağır bir klinik ile seyretmez iken, hücresel immunitenin etkilendiği konjenital immün yetmezlik sendromlarında mortalitesi oldukça yüksek klinik ile seyretmektedir (25). Suçiçeği enfeksiyonları sonrasında immün hafıza (memory), helper (yardımcı) ve sitotoksik aktivite gösteren T hücreleri ile olmaktadır. Bu nedenle VZV immunitesi olan kişilerde VZV deri testi allerjenlerine geçikmiş tip hipersensitivite cevabı görülür (29).

HIV pozitif kişilerin suçiçeği geçirdikten kısa süre sonra zona geçirmeleri ve T hücre fonksiyonlarının tam olarak gelişmediği intrauterin veya hayatın ilk zamanlarında suçiçeği geçirildiğinde erken dönemde zona geliştirmeleri T hücre fonksiyonunun önemi göstermektedir.

## Klinik Bulgular

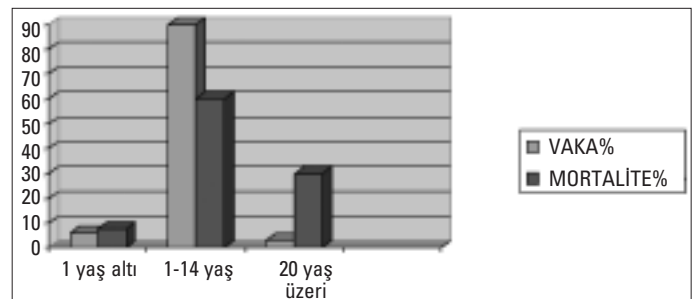
Primer VZV enfeksiyonunda klinik bulgular, en geniş şekli ile 10-21 günlük inkübasyon döneminden sonra gelişir, sıklıkla bu süre 14-16 gündür (3). Klasik bulgu olarak kabul edilen veziküler döküntülerin gelişiminden 24-48 saat önce vakaların yaklaşık %50'sinde prodromal semptomlar gözlenir, genellikle bu semptomlar ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı ve hafif karın ağrısı şeklindedir (3,25). Gerek prodromal dönemde, gerekse hastalığın erken döneminde ateş hafif yükselir, ancak 39°C'nin üzerinde de sıklıkla tespit edilir. Lezyonlar saçlı deriden başlayarak yerçeki doğrultusunda ilerleyerek, yüz ve gövdeye yayılır (3). Genel

anlamda ekstremitelerde lezyonların yoğunluğu gövde ile karşılaştırıldığında belirgin derecede azdır. Bir diğer ifade şekli ile suçiçeğinde lezyonlar sentrifugal yayılım gösterir. Suçiçeğinin döküntüsü, ilk olarak eritamatöz makül olarak başlar ve berrak sıvı dolu vezikül şekline döner. Suçiçeğinin bir diğer karakteristik özelliği, aynı bölgede farklı evrelerdeki lezyonların tespit edilmesidir, yani polimorfizm varlığıdır. 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 vagen vb.) de suçiçeği lezyonları görülebilir, ancak bu lezyonlar deride olandan daha farklıdır ve sıklıkla küçük ülserler şeklindedir(3,9).

Sağlıklı kişilerde yeni lezyonlar ilk günlerde daha yoğun olmak üzere yedinci güne kadar devam eder (3,25). Literatürde yer alan bilgilere göre suçiçeği lezyonlarının sayısı 12'den 1968'e kadar değişebilmektedir, ancak sıklıkla bu sayı 300 civarındadır (28). Ayrıca koruyuculuğu gösterilmiş olan suçiçeği aşısından sonra, herhangi bir nedenle suçiçeği geçirilecek olursa sıklıkla bu sayı oldukça azdır (50'nin altında). Ev içi temas sonrasında gelişen suçiçeği vakalarında, daha uzun süreli temas sonrasında daha fazla virüsün alımıyla gerçekleşen inokülasyon ve primer viremi nedeniyle döküntü sayısı, hastalığın klinik şiddeti daha çok ve daha ağır olur (25,30,32). Ayrıca hastalığın şiddeti yaşla birlikte artar. Daha önceden var olan deri lezyonu (egzema gibi) veya inkübasyon döneminde gelişen deri travması (kaşıntı, güneş yanığı, cerrahi girişim vb.) o bölgede döküntünün daha yoğun görülmesine neden olabilir. Klasik olarak yüzeyel, epidermal yerleşimli olduğu için skar bırakmadan düzelen suçiçeği lezyonları haftalar, aylar süren hafif depigmentasyona neden olabilir (3). Klasik görünümü ile aileler tarafından tanı konulan suçiçeği döküntüsü, erken dönemde enterovirus, stafilokok döküntülerinden, kontak dermatitten ve böcek ısırığından zor ayırt edilebilir.

**Komplikasyonlar:** Çocukluk çağının en sık enfeksiyonlarından birisi olan suçiçeğinin klinik seyri içerisinde 7-10 günlük sürede kendi kendine düzeler ancak özellikle artan yaşla birlikte daha sık oranda görülen komplikasyonları ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilir (Şekil 1). Örneğin, ABD'de rutin aşı uygulaması öncesinde görülen yılda dört milyon suçiçeği vakasının 10.000'i komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatırılmakta ve yaklaşık 100'ü doğrudan suçiçeği nedeni ile kaybedilmekteydi (13).

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 olabilir (3). İmpetigo klasik görünümü ve bal mumu



Şekil 1: Yaş ile birlikte artan mortalite.

rengindeki krutu ile kolaylıkla tanınabilirken, daha geniş lezyonlarda virusun kendisinin neden olduğu dev büllöz suçiçeğinde ayırım güç olabilir. Diğer sekonder bakteriyel enfeksiyonların başında selülitler gelmektedir, daha nadiren lenfadenitler ve deri altı apseleri de gelişebilir. Ayrıca genel hijyen koşullarındaki düzelmeye paralel olarak seyrek görülür hale gelen suçiçeği gangrenoz, ekzotoksin A üreten *S.pyogenes*'in tekrar önem kazanması ile son yıllarda özellikle suçiçeği sonrası gelişen nekrotizan fasiit ve diğer deri altı doku enfeksiyonları ile gündeme gelmiş ve mortalitelere neden olmuştur (33,34). Bu hastalık tablolarında genellikle gövde ya da ekstremitelerde yer alan bir vezikül giriş kapısı olarak görev yapmaktadır. Ayrıca suçiçeği lezyonundan giren bakteriyel patojenler hematogen yayılım yaparak, stafilokokkal veya streptokokkal pnömoni, artrit veya osteomyelit gelişimine neden olabilmektedir. Nörolojik komplikasyonlar, öncesinde sağlıklı olan kişilerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan sonra suçiçeğinin neden olduğu hastane yatışlarında ikinci sırada gelmektedir (35). Geniş bir yelpazede yer alan nörolojik komplikasyonlar ensefalitten serebellar ataksiye kadar uzanmaktadır. Nörolojik komplikasyonlar özellikle 5 yaş altında ve 20 yaş üzerinde daha sık görülmektedir. Komplikasyonların suçiçeğinin inkübasyon dönemi içerisinde gelişebildiğini gösteren yayınlar bulunmasına rağmen sıklıkla döküntünün çıkışını takip eden 2-6. günlerde ortaya çıkar (36,37,38). Fatal vakalar bildirilmekle birlikte sıklıkla nörolojik şikayetler günler içerisinde düzeler, ancak serebellar ataksi bulgularının düzelmesi haftalar içerisinde de olabilir (37).

Ayrıca suçiçeği esnasında salisilat kullanımına bağlı olarak Reye sendromu gelişebilir ve bilinç değişikliği, halüsinasyonlar ve ajitasyona neden olabilir (39,40). Benzer şekilde seyrek olmakla birlikte suçiçeği komplikasyonu olarak transvers myelitte görülebilir. Literatürde Guillain -Barre sendromu da suçiçeği sonrasında tanımlanmıştır (41,42). Suçiçeği patogeneğinde tanımlanan, karaciğerdeki 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. Seyrek olmakla birlikte yine öncesinde sağlıklı olan çocuklarda tanımlanan bir diğer komplikasyon ise trombositopenidir. 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. Daha seyrek olmakla birlikte nefrit, hematüri, diffüz ödem gelişimi, hipertansiyon, perikardit, myokardit ve pankardit gelişimi de suçiçeği sonrasında bildirilmiştir (45,46).

**Riskli kişilerde komplikasyonlar:** Suçiçeği özellikle yetişkinlerde, immün yetmezliği olan çocuklarda, gebelerde ve yenidoğanda ciddi komplikasyonlarla seyretmektedir. Çocukluk çağında oldukça seyrek görülen suçiçeği pnömonisi ergen ve yetişkinlerde sık olarak gelişmekte ve bu yaş grubunda suçiçeğinin morbiditesinin daha fazla olmasına neden olmaktadır. Suçiçeği ilişkili mortalitenin asıl nedeni de gelişen suçiçeği pnömonisidir (47). Suçiçeği 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 vardır (49).

Gebelik döneminde suçiçeği geçirilmesi hem anne, hem de fetus için ciddi riskler getirmektedir (Tablo 1). Suçiçeği pnömonisi gebe olmayan yetişkinlerde olduğu gibi gebelerde de morbidite ve mortalitenin esas nedeni olmaktadır (50). Fetus için problem, spontan düşük, konjenital suçiçeği sendromu, prematüre doğum şeklinde olmaktadır. Maternal suçiçeği nadiren konjenital suçiçeği sendromuna (Tablo 2) neden olmaktadır ve risk gebeliğin ilk 20 haftalık periyodunda en fazladır ve riskin %2-5 arasında olduğu hesaplanmaktadır (13,51). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde suçiçeği geçiren annelerin bebeklerinde deri lezyonları, ekstremitelerde gelişim defektleri veya tek taraflı göz anomalileri görülebilmektedir (52). Anne adayları doğumdan hemen önce suçiçeği geçirirse bebek için suçiçeği riski vardır ve atak hızı yaklaşık %20'dir (9). Bebeğin doğumu ile annenin döküntülerinin çıkışı arasındaki süre 5 günden uzun ise bebek suçiçeği geçirebilir. Ancak annenin enfeksiyonu ile bebeğin doğumu arasındaki süre maternal antikorların (VZV'ye özgü maternal IgG) geçişi için yeterli olduğunda bebeğe pasif antikor geçişi olur ve ağır hastalık gelişimi beklenmez. Eğer bu süre 5 günden daha kısa ise bebeğe pasif antikor geçişi olmadığı için bebek risk altındadır ve tedavi almadığında mortalitesi %30'lara kadar çıkar (9). Aynı risk, annenin döküntüleri doğumu takip eden iki gün içerisinde gelişirse de vardır.

Antiviral tedavi verilmeyen lenfoproliferatif malignansisi veya solid tümörü olan çocukların %32-50'sinde suçiçeği dissemine

**Tablo 1: Gebelikte suçiçeği ile temas.**

İMMÜN	DUYARLI
Anne adayları için, fetus için veya yenidoğan bebek için problem yok	<b>Maternal</b> Suçiçeği pnömonisi Erken doğum
	<b>Fetus</b> Konjenital suçiçeği sendromu
	<b>Yenidoğan</b> Perinatal suçiçeği

**Tablo 2: Konjenital suçiçeği sendromu klinik bulguları**

Tutulan organ	Klinik bulgular
<b>Deri</b>	Deri defektleri Skarlar Hipopigmentasyon Büllöz lezyonlar
<b>Ekstremiteler</b>	Hipoplastik kollar Musküler atrofi ve denervasyon Eklem anomalileri Parmakların yokluğu ve malformasyonu
<b>Gözler</b>	Korioretinit Mikrooftalmi Anizokori
<b>Santral sinir sistemi</b>	İntra-uterin ensefalit Konvülsiyon Mental retardasyon
<b>Üriner sistem</b>	Hidronefroz Hidroüreter
<b>Gastrointestinal sistem</b>	Ösefagus dilatasyonu Reflü

seyretmekte, %20'sinde suçiçeği 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 5 gün içerisinde kemoterapi alınmışsa artmaktadır (2). Bir diğer risk faktörü ise döküntünün çıktığı dönemdeki absölu lenfosit sayısının 500'ün altında olmasıdır (2).

İmmün yetmezlikli çocuklarda mortaliteyi belirleyen pnömoni gelişiminin olmasıdır (47). Dissemine suçiçeği, pankreatit, nekrotizan dalak enflamasyonu, ösefajit ve enterokolit ile komplike olabilir. Bu grub hastalar ayrıca sekonder bakteriyel enfeksiyonlar açısından da artmış riske sahiptirler. Renal transplant hastalarında suçiçeği dissemine seyreder ve özellikle trombositopeni ve hepatit sık ortaya çıkan komplikasyonlardır (53). Astma kontrolü için düşük doz steroid alan çocuklar için genellikle artmış riskten söz edilmezken, yüksek doz steroid kullanan çocuklarda mortalitenin yüksek olduğu literatürde belirtilmektedir. Kombine immün yetmezliği, T hücre fonksiyon bozukluğu ve ayrıca adenozin deaminaz eksikliği, nükleosid fosforilaz eksikliği, kıkırdak saç hipoplazisi ve kısa ekstremiteli cüceliği bulunan çocuklarda suçiçeği tedavisi verilmez ise fatal seyretmektedir (13).

## Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar incelemeleri, öncesinde sağlıklı olan çocukların değerlendirilmesi için gerekli değildir (3). Bununla beraber lezyonların ilk çıktığı dönemde beyaz küre sayısında göreceli olarak bir azalma olmakta ve 3-4. günden itibaren lenfositoz dikkati çekmektedir (3). Karaciğer fonksiyon testlerinde de hafif anormallik sık rastlanılan bir laboratuvar bulgusu olmaktadır. Nörolojik komplikasyonların geliştiği vakalarda beyin- omurilik sıvısı (BOS) 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 normaldir (38). Suçiçeği zoster virüs enfeksiyonlarında tanı testleri Tablo 3'de özetlenmiştir (54,55,56).

## Tedavi

Virüs enfeksiyonlarının kemoterapötik ajanlarla tedavi edilebileceği, antitümör ilaçların aynı zamanda virüslere de etkinliğinin farkedilmesi ilk kez 1950'li yıllarda anlaşılmıştır. İlk antiviral ilaçlardan tiyosemikarbazon (metisazon) çiçek hastalığının önlenmesinde ve topik bir antiviral olan idoksiuridin herpes keratininin tedavisinde başarılı olmuştur. Asiklovir etkinliği ve toksik bir ilaç olmaması nedeniyle en yaygın klinik kullanım alanı bulan ilk antiviral ilaçtır. Tedavide ayrıca valasiklovir, famsiklovir ve foskarnet kullanılmaktadır.

**Asiklovir:** Asiklovir VZV ile enfekte hücrelerde viral timidin kinaz ile trifosfat formuna dönüşerek viral DNA polimeraz üzerinde kompetitif inhibitör şeklinde etki ederek DNA sentezinde zincir terminasyonu yaparak sentezi bloke eder (56,57). Asiklovirin VZV'ye karşı etkinliği HSV1 ve HSV2'den düşüktür bu nedenle VZV için kullanılacağı zaman daha yüksek dozlarda verilmesi gerekmektedir (56,58). Tedavi endikasyonu, 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 önerilmektedir (9). Ayrıca 12 yaşın üzerindeki, kronik deri ya da akciğer hastalığı bulunanlar, uzun süreli salisilat tedavisi uygulananlar, kısa aralıklı ya da aerosol steroid kullananlar gibi ciddi immün yetmezliği olmayanlar, ancak orta veya ağır suçiçeği geçirme riski daha yüksek olanlar için oral asiklovir tedavisi verilebilir (9,59). Ayrıca literatürde eviçi ikincil vakalarda daha yoğun temas nedeni ile hastalığın daha ağır geçirilme riski göz önüne alınarak tedavi verilmesi de önerilmektedir (9,13). Gebelerde komplikasyon görülmediğinde fayda risk değerlendirmesi tam olarak yapılmadığı için rutin asiklovir önerilmemektedir. Ancak ikinci ve üçüncü trimesterde asiklovir verilmesini öneren yayınlar da bulunmaktadır (60,61). İmmün yetmezlikli hastalarda tedavi intravenöz yolla olmalıdır.

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). Asiklovirin zona tedavisinde de etkili olduğu plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (57). Antiviral tedavi zona için özellikle ağrının giderilmesi ve disseminasyon riski olan hastalarda hastalığın ilerlemesinin önlenmesi için kullanılmaktadır. Asiklovir dozu 1.5 gr/m<sup>2</sup> veya 30 mg/kg/gün, üç doza bölünmüş şekildedir. Tedavi süresi yedi gün veya yeni lezyon çıkışı durduktan iki gün sonrasına kadardır.

**Tablo 3: Suçiçeği-Zoster Virüs (VZV) enfeksiyonu için tanı testleri.**

Tanı testi	Örnek	Üstünlükleri ve Zayıf Yönleri
Doku kültürü	Vezikül tabanı	VZV ile HSV ayırımını yapabilir Maliyeti yüksek, az yerde yapılabilir
DFA	Vezikülden kazıntı	VZV ile HSV ayırımını yapabilir Kültürden daha hızlı ve duyarlı
Tzanck yayması	Vezikülden kazıntı	Çok çekirdekli dev hücreler ve inklüzyonlar görülür VZV için özgül değil DFA kadar duyarlı ve kesin değil
EIA	Akut dönem ve nekahatte IgG için serum örnekleri	Özel donanım gerektirir Aşıya bağlı bağışıklığı belirlemek için yeterince duyarlı olmayabilir
LA	Akut dönem ve nekahatte IgG için serum örnekleri	Hızlı (15 dakika), özel donanım gerektirmez
IFA	Akut dönem ve nekahatte IgG için serum örnekleri	Özel donanım gerektirir Duyarlılığı ve özgüllüğü iyi
FAMA	Akut dönem ve nekahatte IgG için serum örnekleri	Çok duyarlı ve özgül, ancak yaygın şekilde kullanılmıyor
CF	Akut dönem ve nekahatte IgG için serum örnekleri	Duyarlılığı düşük
PCR	Vücut sıvısı yada doku	Doğal tip suşlarla aşı virüsü ayırımı yapabilir Çok duyarlı

DFA: Direkt floresan antikor testi, EIA: Enzim immünoassay testi, LA: Lateks aglutinasyonu, IFA: İndirekt floresan antikor testi, FAMA: Membrana karşı floresan antikor testi, CF: Kompleman fiksasyon testi, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Asiklovire direnç, timidin kinaz (TK) sentezleyemeyen ya da TK sentezi azalmış mutant virus gelişimi veya virüs DNA polimerazında asiklovire afinite azalması sonucu gelişir. Asiklovire dirençli HSV ve VZV enfeksiyonlarında foskarnet önerilmektedir.

### 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 suçiçeği (annesinde doğumdan önceki beş gün veya doğumdan sonraki iki gün içerisinde suçiçeği gelişenler)
- Pnömoni veya ensefalit gelişenler

##### Uygulama

- İlk lezyon gelişimini takiben en kısa sürede tedavi başlanmalıdır
- İntravenöz yolla verilmelidir

##### Doz

- 1 yaşın altında 30 mg/kg/gün, 3 dozda, birer saatlik infüzyon şeklinde
- 1 yaşın üzerinde 1,5 g/m<sup>2</sup>/gün, 3 dozda, birer saatlik infüzyon şeklinde

##### Süre

- 7 gün veya
- Yeni lezyon gelişimi durduktan 48 saat sonrasına kadar

#### Asiklovir tedavisi isteğe bağlı olanlar

##### Hasta grubu

- Kronik deri lezyonu olanlar
- Kronik hastalığı olup, VZV ile kronik hastalığı agrave olabilecek kişiler; kistik fibrozis, kronik akciğer hastalığı olanlar, diabetik hastalar, kronik salisilat kullanan hastalar veya intermitan steroid kullananlar
- 12 yaşından büyük olanlar, ev içi temas ile suçiçeği geçirenler

##### Uygulama

- ilk 24 saat içerisinde başlanmalı
- oral tedavi tercih edilmeli
- 80 mg/kg/gün, 4 dozda (maksimum 800 mg)
- süre 5 gün

Asiklovir tedavisi sırasında serum kreatinini yükselebilir, renal yetmezlik gelişebilir. İlacın yavaş infüzyonu ve uygun sıvı tedavisi ile risk azalır. Renal yetmezlik genellikle irreverzibldir. Konfüzyon, ajitasyon ve konvülziyon gibi nörotoksik bulgular nadiren saptanır.

**Valasiklovir:** Asiklovirin L- valil esteridir. Valasiklovir bir ön ilaçtır. Oral yolla alındıktan sonra, ince barsakta valin hidrolaz enzimi aracılığı ile asiklovire dönüşür. Valasiklovirin oral emilimi, asikloviden %20-80 daha fazladır. Oral 800 mg asiklovirin serum düzeyi 2 mg/ml iken 1 g. oral valasiklovirin serum düzeyi 5 mg/ml'dir, emilimi açıklık ve toklukla değişmez. Plazma proteinlerine %13,5-17,9 oranında bağlanır. İyî emilimi ve kullanım kolaylığı nedeni ile herpes zoster hastalarında önerilmektedir. Normal immuniteli herpes zosterli hastalarda asiklovirle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada 50 yaşın üzerindeki hastalarda akut ağrı süresini ve post-herpetik nevralkji süresini önemli oranda kısalt-

tığı saptanmıştır (57). Sadece tablet formu vardır ve ülkemizde klinik kullanımdadır. Herpes zosterde 3x1 g., 7 gün süre ile kullanımı önerilmektedir. Döküntü başladıktan 72 saat içinde tedaviye başlanmalıdır.

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Hemodiyaliz sonrası yeni ilaç dozu verilmelidir. Karaciğer hastalıklarında doz değişimi gerekmez, ağır karaciğer hastalıklarında valasiklovirin asiklovire dönüşümü azalmaktadır. Oral asiklovir gibi emniyetli bir ilaçtır. Nefrotoksisiteye yol açmaz. Nadiren bulantı, kusma, ishal ve baş dönmesine neden olabilir. AIDS, kemik iliği ve organ transplantasyonu yapılan hastalarda yüksek doz (4x2 g) ve uzun süre (6 ay) kullanımında trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendroma yol açtığı saptanmıştır. Gebe ve emziren annelerde emniyeti asiklovide olduğu gibidir. Simetidin ve probenesid valasiklovirin emilimini azaltır. Asiklovire dirençli virüsler valasiklovire de dirençlidir.

**Famsiklovir:** Famsiklovir oral alınan bir ön ilaç olup, pensiklovire dönüşür. Pensiklovir bir guanozin analogudur. Viral kinazlar aracılığı ile monofosfat, hücresel kinazlar aracılığı ile trifosfat formuna dönüşür. DNA polimerazı inaktive ederek DNA sentezini inhibe eder. Famsiklovir gastrointestinal kanaldan hızla emildikten sonra deasetilasyon ve oksidasyon yoluyla karaciğerde pensiklovire dönüşür. Serumdaki yarı ömrü kısa (2,5 saat) olmasına karşın hücre içi yarı ömrü asiklovire göre 7-20 kez daha uzundur. Kompanse karaciğer hastalığı ve normal renal fonksiyon durumunda doz değiştirilmez. Böbrekten tubuler sekresyon ve glomeruler filtrasyon ile değişmeden atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır.

Normal immuniteli herpes zoster olgularında plasebo ile karşılaştırıldığında famsiklovirin, lezyon iyileşmesini kısalttığı, ancak akut ağrı süresinde ve post-herpetik nevralkji sıklığında fark olmadığı belirtilmiştir. Famsiklovir, digoksin kan düzeyini yükseltebilir. Probenesid, pensiklovir düzeyini renal atılımı azaltarak artırır

Timidin kinaz kaybına bağlı asiklovire dirençli HSV ve VZV suşları famsiklovire de dirençlidir. TK değişimine bağlı direnç durumunda famsiklovir etkili olabilir. Ancak bu olasılık düşük olup, asiklovire dirençli virüs enfeksiyonlarının famsiklovirle tedavisi uygun değildir.

**Foskarnet:** Başlıca immunsupresif hastaların CMV enfeksiyonlarının tedavisi için önerilen bir antiviraldir. Herpes virüslerinin (HSV, CMV, VZV, EBV ve HHV 6 ) DNA polimerazını, HIV reverse transkriptaz (RT) enzimini ve influenza RNA polimerazını inhibe eder. Bir pirofosfat analogudur. Aktive olması için virus spesifik TK gerekmez. Bu nedenle asiklovire dirençli HSV'lara etkilidir. Oral biyoyararlanımı düşüktür (%17). Bu nedenle İ.V uygulanır. Kemikteki birikimi yarı ömrünün uzamasına yol açar. Plazma oranının üçte ikisi kadar BOS'a geçer. Böbrekten çok az metabolize edilerek atılır, renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir. HSV ve VZV enfeksiyonlarında 8 saatte bir 40 mg/kg 14-21 gün uygulanması yeterlidir. En önemli yan etkisi nefrotoksisitesidir (tubuler nekroz, kristal nefropatisi ve interstisyel nefrit). Nefrotoksisite genellikle geri dönebilmektedir, 2-4 haftada serum kreatinini normale döner. Ayrıca hiperkalsemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipofosfatemi ve hiperfosfatemi gibi elektrolit bozuklukları bildirilmiştir. %17-20 oranında myelosupresyon, %10-50 oranında anemiye yol açmaktadır.

Gebe, yenidoğan ve çocuklardaki emniyeti hakkında yeterli bilgi yoktur. Foskarnete direnç viral DNA polimeraz geninde mu-

tasyona bağlıdır. Dirençli suşlar patojeniktir. Parenteral formu mevcuttur. Ülkemizde bu foskarnet bulunmamaktadır.

## Korunma

Su çiçeğinin bulaştırıcılığı lezyonların gelişiminden 24-48 saat önce başladığı için bulaşmanın önlenmesi güçtür. Okuldan eve gönderilen, komplikasyonsuz suçiçeği geçiren çocuklar döküntüleri kurduğunda okula dönebilir; bunun için hafif vakalarda birkaç gün, ağır vakalar ya da bağışıklık sistemi bozuk olanlarda birkaç hafta gerekebilir. Suçiçeği geçiren birisiyle karşılaşan, hastalığı geçirebilecek durumdaki kişilere uygulanabilecek Varisella Zoster İmmunglobulin (VZIG) veya suçiçeği aşısıdır.

### Hastanede Maruz Kalma

◆ Maruz kalan görevli ve hastalardan suçiçeği geçirmemiş olanlar belirlenmelidir.

◆ Uygun adaylara VZIG uygulanmalıdır.

◆ Maruz kalmış ve hastalık geçirebilecek durumda olan bütün hastalar, en kısa sürede taburcu edilmelidir.

◆ Maruz kalmış, hastalık geçirebilecek durumda ve taburcu edilemeyen hastalar, endeks hastaya maruz kaldıktan sonra 8-21. günlerde sıkı bir şekilde izole edilmelidir. VZIG uygulanan hastalarda izolasyon süresi 28 gün olmalıdır.

◆ Maruz kalan ve hastalık geçirebilecek durumda olan personel, enfeksiyöz hastayla temastan sonraki 8-21. günler arasında izinli sayılmalı ya da hastalarla temastan uzak tutulmalıdır. VZIG uygulananlarda bu süre 28 gün olmalıdır.

◆ Bağışıklanmış görevliler için, erişkinlerin %99'u ikinci aşı dozundan sonra bağışık hale geldiğinden, bağışıklığı araştırma-ya yönelik serolojik testlere gerek yoktur.

◆ Temastan sonra suçiçeği gelişmediyse, duyarlı personelin suçiçeğine karşı bağışıklanması tavsiye edilmektedir.

**Temastan Sonra Bağışıklama:** Amerikan Pediatri Akademisi, suçiçeği geçirebilecek durumdaki, bir hastayla teması olmuş çocuklara, hastalığı önlemek ya da önemli ölçüde hafifletmek amacıyla, temastan 72 saat, hatta 120 saat sonrasında kadar suçiçeği aşısı yapılmasını önermektedir. Suçiçeğine maruz kalınması hastalıkla sonuçlanmaz ise, temastan sonra yapılmış olan aşı daha sonraki temaslara karşı koruyucu olacaktır.

Hekimler hastaları, anne ve babaları, aşının hastalığa karşı korumayabileceği ve bazı çocukların endeks vakayla aynı anda etkene maruz kalmış olabileceği konusunda uyarmalıdır. Bu durumda aşı hastalıktan korumaz ve bazı çocuklarda aşı yapıldıktan birkaç gün sonra orta- ağır şiddette suçiçeği gelişebilir.

**Kemoprofilaksi:** Antiviral ajanlarla profilaksi konusunda yayınlar olmasına rağmen yeterli klinik çalışma olmadığı için temas sonrasında rutin asiklovir ile profilaksi önerilmemektedir.

**Pasif İmmunoprofilaksi:** Ağır suçiçeği geçirme açısından yüksek risk altında, hastalık geçirebilecek durumdaki kişilere 96 saat içinde VZIG verilmelidir; etkinin en yüksek düzeyde olabilmesi için, temastan sonra mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. VZIG temastan hemen sonra uygulanacak olursa atak hızını azaltmaktadır (9). VZIG uygulanmasına rağmen enfeksiyon gelişebilmekte, ancak gelişen enfeksiyon sıklıkla daha az yaygın olmakta ve pnömoni riski ortadan kalkmaktadır (9,13,61). Ancak döküntü geliştikten sonra verilen VZIG'nin hastalık şiddeti ve komplikasyonları açısından bir etkisi olmamaktadır.

VZIG uygulama kararı üç etmene bağlıdır; 1- o kişi enfekte

olursa suçiçeği komplikasyonları gelişme olasılığı; 2- suçiçeği ya da zonaya maruz kalmanın enfeksiyonla sonuçlanma olasılığı; 3- maruz kalan kişinin suçiçeği geçirmeye yatkın olup olmadığı.

Her ay yüksek dozda (400 mg/kg ) İntravenöz İmmunglobulin (İVİG) uygulanan hastalar büyük bir olasılıkla korunmaktadır ve son İVİG dozu üç haftadan kısa bir süre önce verilmişse büyük bir olasılıkla VZIG'ye gerek yoktur.

**Uygulama ve Doz:** VZIG kas içi (İM) yolla verilir. Vücut ağırlığının her 10 kg'ı için 125 Ü içeren bir flakon (yaklaşık hacmi 1,25 mL) verilir ve bu doz verilebilecek en düşük dozdur. VZIG için önerilen maksimum doz 625 ünitedir (5 flakon). En sık görülen istenmeyen etki, uygulama yerinde rahatsızlıktır ve uygulama sırasında VZIG oda sıcaklığında olduğunda daha hafif olmaktadır. Kanama eğilimi olan hastalarda mümkünse diğer enjeksiyonlar gibi VZIG uygulamasından da kaçınılmalıdır. Bu durumda İVİG kabul edilebilir bir alternatiftir. VZIG asla intravenöz yolla verilmemelidir.

**VZIG Endikasyonlar:** Annelerindeki döküntü doğumdan sonra 48 saatin üzerinde bir süre geçtiğinde ortaya çıkan bebeklerde dahil olmak üzere, sağlıklı, term doğmuş bebeklerden postnatal olarak suçiçeğine maruz kalanlarda, VZIG endikasyonu yoktur. VZIG uygulanması, suçiçeği enfeksiyonunun asemptomatik olmasına yol açabildiğinden, VZIG uygulandıktan sonra 2 ay ve üzerinde bir süre geçtikten sonra bağışıklık durumunu kesinleştirmek için testler yapılması, suçiçeği ortaya çıkmayan bu kişilerde daha sonra tekrar etkene maruz kalma açısından yardımcı olacaktır. VZIG uygulananların suçiçeğine karşı ne kadar süreyle korunduğu bilinmemektedir. VZIG uygulandıktan sonraki üç hafta içinde bu kişi etkene yeniden maruz kalırsa, bir VZIG dozu daha verilmelidir.

### VZIG Endikasyonu Bulunan, Suçiçeği ya da Zonaya Maruz Kalma Tipleri

**Ev halkı:** Aynı evde yaşayan kişiler

**Oyun arkadaşı:** Yüz yüze, kapalı ortamda oyun

### Hastane ortamı

**Suçiçeği:** Aynı 2-4 yataklı odada ya da büyük bir koğuştaki komşu yataklarda yatma, bulaştırıcı bir görevli ya da hastayla yüz yüze temas, bulaştırıcı olduğu kabul edilen bir kişi tarafından ziyaret edilme

**Zona:** Bulaştırıcı olarak kabul edilen birisiyle yakın temasta bulunma (örneğin elini değdirme, kucaklama)

**Yenidoğan bebek:** Annede doğumdan 5 gün öncesine kadar olan süre ya da doğumdan sonraki 48 saat içinde suçiçeği ortaya çıkması halinde VZIG uygulanır. Annede zona varsa VZIG endikasyonu yoktur.

### Önemli Boyutta Maruz Kalma Durumunda, VZIG Uygulaması için Adaylar

◆ Suçiçeği geçirme öyküsü bulunmayan, bağışıklık sistemi bozukluğu olan hastalar

◆ Hastalık geçirebilecek durumda olan gebe kadınlar

◆ Annesinde doğumdan önceki 5 günde ya da doğumdan sonraki 48 saatte suçiçeği ortaya çıkan yenidoğan bebekler

◆ Anne öyküsü suçiçeği için güvenilir bir öyküsü ya da suçiçeğine karşı korumanın serolojik kanıtı bulunmayan annelerin hastaneye yatırılmış erken doğan (gebeliğin  $\geq 28$  haftası) bebekler.

◆ Annedeki suçiçeği ya da suçiçeği-zoster virüs serolojisi durumundan bağımsız olmak kaydıyla, hastaneye yatırılan erken

doğan (<28 haftalık gestasyon ya da  $\leq 1000$  gr )bebekler

**Aktif Bağışıklama:** Suçiçeği aşısı, 1974 yılında Japon bilim adamı Michiaki TAKAHASHI ve arkadaşları tarafından Japonya'da Biken Enstitüsü'nde geliştirilmiştir. Suçiçeği geçirmekte olan OKA soyadlı 3 yaşındaki bir çocuğun vezikül sıvısından alınan virüs, primer insan embriyo akciğer hücre kültüründe düşük ısıda 11 kez pasajlanarak " attenüe" bir suş elde edilmiş ve bu suşa "OKA suşu" adı verilmiştir. Bugün Dünya Sağlık Örgütü'nün suçiçeği için kabul ettiği tek suş OKA suşudur. OKA suşu MRC-5 hücre kültüründe pasajlanarak suçiçeği aşısı elde edilmiştir. İlk defa 1984 yılında Avrupa'nın birçok ülkesinde, 1986'da Japonya'da, 1989'da Güney Kore'de lisans almış olan aşı 1999 yılından itibaren de ABD'de rutin aşı şemasına alınmıştır. Aşı FDA'dan Mart 1995'te, suçiçeği geçirmemiş 12 ay ve üzerindeki yaşlarda sağlıklı kişilerde kullanılmak üzere lisans almıştır. Ülkemizde lisans almış olan Okavax (Aventis Pasteur) ve Varilrix (Glaxo Smith Kline) aşıları bulunmaktadır.

**Doz ve Uygulama:** Aşının önerilen dozu 0,5 ml'dir; bu miktarda en az 1350 plak oluşturan birim VZV bulunur. Derialtına uygulanması önerilmekle birlikte, IM uygulamanın da eşdeğer düzeyde serolojik dönüşüm sağladığı gösterilmiştir. Uygulama 12 ay ile 12 yaş arasındaki çocuklara tek doz olarak, 13 yaş ve üzerindeki ergen ve yetişkinlerde, 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 oluşturmaktadır (13). Bu nedenle 13 yaş ve üzerinde en az bir ay ara ile iki doz aşı önerilir (9,13). Serolojik test uygulamasına neden olarak; suçiçeğini geçirmediğini belirten yetişkinlerin %71-93'ünün immun olduğunu gösteren çalışmaların varlığı ile Kanra ve arkadaşları tarafından Türkiye'nin dokuz ilinde gerçekleştirilen seroprevalans çalışmasında 15 yaş üzerinde seropozitifliğin %90'ın üzerine çıkması gösterilebilir (16,62). Bu bakımdan ergen ve yetişkinlere aşı öncesinde serolojik test yapılması maliyet-yarar açısından faydalı görülmektedir.

**Etklilik:** Günümüzde kullanılan ruhsatlı aşı ürünü, salgınlar sırasında çocuklarda suçiçeğini önlemede %85-90, orta-ağır hastalık tablosunu önlemede %100 etkilidir. Her yıl su çiçeği aşılması yapıldıktan sonra, aşılanan çocukların %1-4 kadarında suçiçeğine benzeyen hafif bir sendrom gelişmektedir. Aşılamadan sonra geçen süreyle, suçiçeği hızı ya da ağırlığı, artış yönünde değişmemektedir. Aşı yapılanlarda suçiçeği, ortalama 15-32 vezikül, daha düşük ateş (%10'un ateşi  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) ve hızlı iyileşmeyle, aşısız çocuklarınkinden daha hafif geçmiştir. Öte yandan aşılammış çocuklarda suçiçeği geçirirken ortalama vezikül sayısı 250'nin üzerindedir.

1970'lerin sonunda Asano ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (etkinlik üzerine yapılmış ilk çalışma) 21'i evde hastalıkla temas eden toplam 26 kişi, çoğu temastan sonraki ilk üç gün içinde olmak üzere, aşılammıştır ve aşılanan çocukların tümü klinik hastalıktan korunmuştur. Buna karşılık hastalıkla temas eden ve aşılammamış 19 kişinin tümünde 20 gün sonra tipik suçiçeği semptomları ortaya çıkmıştır. Çeşitli çalışmalara göre Oka suşu aşının duyarlı bireylere uygulanması sayesinde suçiçeği enfeksiyonunun kurumlardaki yayılması önenebilir. Takahashi ve arkadaşlarının yaptığı bu konuda yapılmış olan ilk çalışmada bir suçiçeği olgusu görülür görülmez aynı hastane koğu-

şundaki 23 çocuğun aşılannması yapılmış, aşılannan tüm çocuklarda antikor yanıtı gelişmiş, hiçbirinde suçiçeği kliniği gelişmemiştir. Bu bulgular daha sonra yapılan çalışmalarla da doğrulanmıştır.

**Bağışıklık Süresi:** Bağışıklığın giderek azalacağı yönünde şüpheler olmakla birlikte, klinik çalışmalarda aşılannan çocukların izleminde, koruyuculuğun en az 11 yıl sürdüğü gösterilmiştir. Japonya'da yapılan çalışmalar koruma süresinin en az 20 yıl olduğunu göstermektedir. Asano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Biken suçiçeği aşısı ile aşılannanın 2,5,10 ve 20 yıl süreyle takibi sonucunda uzun süreli bir bağışıklık sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmaya 1974 ve 1976 yılları arasında suçiçeği aşısının Oka suşuyla aşılannmış sağlıklı ve yüksek risk taşıyan 244 çocuk alınmıştır. Yirmi yıllık izlem sonucunda suçiçeği enfeksiyonu görülme sıklığı son derece düşük olmuştur. Aşılannan çocukların 67'si toplam 100 kanıtlanmış olguyla temasta bulunmuş ve yalnızca 2'sinde çok hafif bir suçiçeği enfeksiyonu gelişmiştir. Ev halkının enfeksiyonla temas sonrasında %85 ile %100 suçiçeği enfeksiyonu geçirme riski olduğu düşünülürse bu rakam oldukça etkileyicidir.

**Diğer Aşılarla Aynı Anda Uygulama:** Aşının diğer çocukluk çağı aşıları ile eş zamanlı yapılması yan etki profilinde artışa veya immunojenitesinde azalmaya neden olmadığı bilinmektedir. Bu özelliği ile aşı diğer (çocukluk çağında rutin yapılan) aşılarla eş zamanlı yapılabilir (13). Attenüe canlı aşı olan suçiçeği aşısı kızamık, KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) gibi diğer canlı aşılarla eş zamanlı uygulanmadığında, aralarında en az 30 gün bırakılarak uygulanması gerekmektedir (63). Eğer KKK aşısı ile aralarındaki süre 30 günden az ise aşının koruyuculuğunda azalma olduğu gösterilmiştir (63, 64).

**Istenmeyen Olaylar:** Üretimin yapıldığı 1970'li yıllardan beri Biken suçiçeği aşısı yoğun olarak incelenmiş ve istenmeyen olayların (advers etki) görülmesinin nadir olduğu gösterilmiştir. Aşılannan kişilerin yaklaşık %20'sinde, enjeksiyon yerinde önemsiz reaksiyonlar (örneğin; ağrı, kızarıklık, şişme) olmaktadır. Aşılannan çocukların %3-5 kadarında lokalize döküntü, bir diğer %3-5'inde ise suçiçeğine benzeyen yaygın döküntü ortaya çıkar. Bu döküntüler tipik olarak 2-5 lezyondan oluşur ve veziküller olmaksızın çok makülopapülerdir. Lezyonlar aşıdan genellikle 2-26 gün sonra ortaya çıkar. Ancak, suçiçeği aşısı yapıldıktan sonraki ilk iki haftada ortaya çıkan, suçiçeğine benzer döküntülerin çoğu, doğal tip VZV'ye bağlıdır. Aşının 1986'da ruhsatlandırılmasından sonra 6 yıl süreye aşıyla ilgili bildirilen advers olayların kayıtları Japonya'daki Biken Enstitüsü'nde biriktirilmiştir. Aşı yapılan ve herhangi başka bir hastalığı olan veya olmayan 8429 kişiyle ilgili verilere göre aşılannanın herhangi bir advers olaya yol açmadığı gösterilmiştir (Şekil 2). Katılımcıların yalnızca %6,9'unda aşılammadan sonraki 6 hafta içinde tümü hafif ve geçici olan bazı semptomlar ortaya çıkmıştır. Suçiçeği aşısıyla zamansal ilişkisi bulunan, ensefalit, ataksi, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, pnömoni, trombositopeni, konvülsiyonlar, nöropati ve ölüm gibi ciddi istenmeyen olaylar nadiren bildirilmiştir. Yüksek risk taşıyan kişilerde suçiçeği aşısının Oka suşuyla aşılama sonrasında klinik reaksiyon gelişme olasılığı daha fazladır. Yabuuchi ve arkadaşlarının bir pediatri kliniğinde yapılan ve 7 yıl boyunca 663 çocuğun katıldığı büyük bir çalışmada malign hastalığı olan ve kemoterapi uygulanırken aşılama yapılan çocukların %32,3'ünde advers olay ortaya çıkarken, konjenital kalp hastalığı

ğı, nöromusküler hastalık ve immunolojik bozukluklar gibi diğer tanılara sahip olan çocuklarda bu oran %0,3 olmuştur.

**Bağışıklamadan Sonra Herpes Zoster:** Suçiçeği aşısı, bağışıklamadan sonraki 25-722 gün içinde, bağışıklık sistemi sağlam ya da bozuk olan kişilerde herpes zostere neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda 20 yaşın altındaki, bağışıklık sistemi sağlam olanlarda doğal suçiçeği enfeksiyonundan sonra herpes zoster insidansının yılda 100.000 kişide 68, suçiçeği bağışıklamasından sonra herpes zoster hızının ise ortalama dağıtılan 100.000 aşı dozunda 2,6 olduğu bildirilmektedir.

#### **Bağışıklamaya ilişkin öneriler:**

**12 ay-13 yaş arası:** Güvenilir bir suçiçeği geçirme öyküsü ya da serolojik kanıt bulunmayan sağlıklı tüm bebeklere bir doz suçiçeği aşısı önerilmektedir

**Sağlıklı ergenler ve erişkinler:** 13. doğum gününü geçirmiş sağlıklı ergenlerden, hastalık geçirebilecek durumda olanlar, 4-8 hafta ara ile 2 doz suçiçeği aşısı yapılarak bağışıklanmalıdır.

**Erişkinler:** Erişkinlerde suçiçeği aşısı kullanımı aşağıda sayılan risk grubundaki hastalara öncelikli olarak önerilmektedir

◆ VZV bulaşma olasılığı yüksek ortamlarda çalışan ya da yaşayan kişiler (örneğin kreş öğretmenleri, çocuk bakıcıları, kurumlarda çalışan ve yaşayan kişiler)

◆ Bulaşma olabilecek bir ortamda yaşayan ve çalışan kişiler (örneğin üniversite öğrencileri, işleminde yaşayan ya da çalışanlar ve askeri görevliler)

◆ Doğurganlık çağındaki hamile olmayan kadınlar

◆ Çocuklarla aynı evde yaşayan ergenler ve erişkinler

◆ Uluslararası seyahatlere çıkanlar

#### **Kontrendikasyonlar ve Dikkat Gerektiren Durumlar**

**Bağışıklık sistemi bozuk olan hastalar:** Suçiçeği aşısı, lösemi, lenfoma, kemik iliği yada lenfatik sistemleri tutan diğer organları etkileyen habis tümörlerin bulunduğu kişiler ve doğumsal T lenfosit anormalliyi bulananlar gibi T lenfositlerinden kaynaklanan bağışıklık eksikliği olanlara rutin şekilde uygulanmamalıdır.

**Akut lenfosit lösemi:** Günümüzde aşı, habis tümörler bulanan çocuklara yapılmak üzere ruhsat almamış olmakla birlikte, ALL bulunan bir çocuk en azından 1 senedir remisyonda oldu-

ğunda, lenfosit sayısı 700/ $\mu$ L ve trombosit sayısı 100 x103/ $\mu$ L üzerinde olduğunda aşılama düşünülmelidir.

**HIV enfeksiyonu:** HIV enfeksiyonu olduğu bilinen çocuklar, sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda suçiçeği ve herpes zoster morbiditesi riskine sahiptir. CD4+ T lenfosit yüzdesi %15 ve üzerinde olan HIV enfeksiyonlu çocuklarda aşılama ile ilişkili veriler, aşının güvenli, immunojenik ve etkili olduğunu göstermektedir. Asemptomatik HIV pozitif çocuklara 3 ay ara ile iki doz aşı yapılmalı ve aşıdan sonra suçiçeğine benzer döküntü ortaya çıkarsa, çocuk yeniden değerlendirilmelidir.

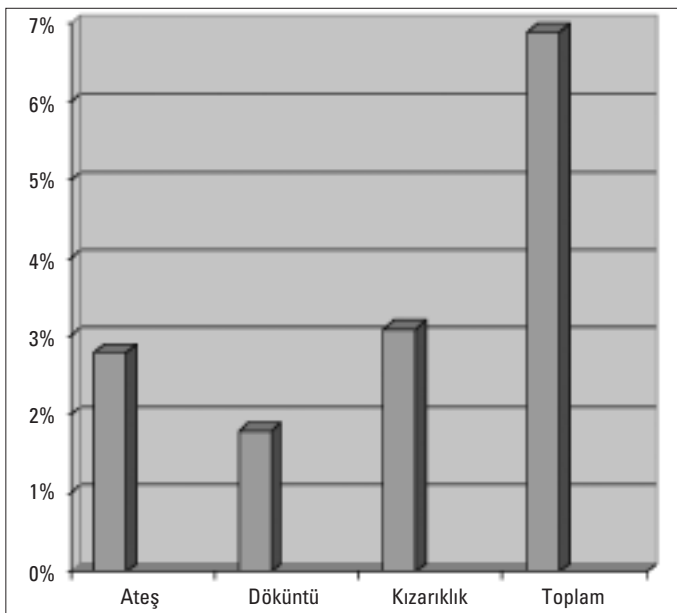
**Kortikosteroid kullanan çocuklar:** Ondört gün veya daha uzun süreli yüksek doz (en az 2 mg/kg/gün prednizolon ya da eş değeri, ya da >10 kg iseler, günde 20 mg prednizolon kullananlar) kortikosteroid kullanan kişilere suçiçeği aşısı yapılmamalıdır. Bu dozlar 14 gün veya daha uzun süreli kullanıldığında, tedavi kesildikten suçiçeği aşısı yapılana kadar geçen sürenin en az 4 hafta olması önerilmektedir.

**Gebelik ve emzirme:** Fetal gelişme üzerindeki etkisi bilinmediğinden, gebe kadınlara suçiçeği aşısı yapılmamalıdır. Ergenlik sonrası dönemdeki kız çocuklara aşılandıktan sonra 1 ay süre ile gebe kalmaktan kaçınmaları önerilmektedir. Aşıyla alınan VZV'nin anne sütüne geçip geçmediği ve süte geçen virüsün bebek için enfeksiyöz olup olmadığı bilinmemektedir. Doğal VZV'ye maruz kalma riski yüksek ise, emziren bir anneye suçiçeği aşısı yapılabilir.

**İmmünoglobulin:** İmmünoglobulin, kızamık aşısının uyardığı bağışıklığı etkileyebilmekle birlikte, suçiçeğinin uyardığı bağışıklığı etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Yeni veriler beklenirken, kızamık aşısında olduğu gibi herhangi bir IG şekli ya da başka bir kan ürünü verilen kişide suçiçeği aşısının yapılması ertelemelidir. Ayrıca suçiçeği aşısı yapıldıktan sonra en az iki hafta IG yapılmamalıdır. VZV'ye karşı plasenta yolu ile gelen antikolar, 12 ay ve üzerindeki yapılan suçiçeği aşısının immunojenitesine istenmeyen etkide bulunmaz.

## **Kaynaklar**

1. 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.
2. Arvin AM. Varicella zoster virus: molecular virology and virus-host interactions. Curr Opin Microbiol 2001; 4:442-9.
3. Gershon AA. Varicella zoster virus. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of pediatric Infectious Diseases (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1769-77.
4. Balfour HH Jr. Intravenous acyclovir therapy for varicella in immunosuppressed children. J Pediatr 1984; 104:134-6.
5. Nyerges G, Meszner Z, Gyarmay E, Kerpel-Fronius S. Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. J Infect Dis 1988; 157:309-13.
6. Balfour HH, Khelly JM, Saurez CS, et al. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. J Pediatr 1990; 116:633-9.
7. Dunkle ML, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. N Engl J Med 1991; 325:1539-44.
8. Weitekamp MR, Schan P, Aber RC. An algorithm for the control of nosocomial varicella-zoster virus infection. Am J Infect Control 1985; 13:193-8.
9. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Pickering LK (eds). 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases (25th ed). Elk Grove Village, IL American Academy of Pediatrics, 2000: 624-38.
10. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-1997: analysis of routine mortality data. BMJ 2001;



**Şekil 2:** Varicella aşısı sonrasında görülen yan etki sıklığı.



- 323: 1091-3.
11. Seward JF. Update on varicella. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 619-621.
  12. Straus SE. Varicella virus immunity and prevention: a conference perspective. *Arch Virol Suppl* 2001; 17: 173-178.
  13. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMMR* 1996; 45 (NO. RR-11).
  14. CDC. Prevention of varicella: update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMMR* 1999; 48 (No. RR-6).
  15. 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; 16:423-6.
  16. Ronan K, Wallace MR. The utility of serologic testing for varicella in an adolescent population. *Vaccine* 2001; 19:4700-2.
  17. 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; 32:424-8.
  18. Herel Z, Ipp L, Riggs S, Vaz R, Flanagan P. Serotesting versus presumptive varicella vaccination of adolescents with a negative sero-certain history of chickenpox. *J Adolesc Health* 2001; 28:26-9.
  19. Struawing 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; 83:1717-20.
  20. 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; 73:608-11.
  21. Gershon AA. Prevention and Treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001; 8:32-26.
  22. Morgan R, King D. Shingles: a review of diagnosis and management. *Hosp Med* 1998; 59:770-6.
  23. Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001; 21:545-9.
  24. Goldman DA. Transmission of infectious diseases in children. *Pediatr Rev* 1992; 13:283-93.
  25. Drwal-Klein LA, O'Donovan CA. Varicella in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1993; 27:938-49.
  26. Kleinschmidt- DeMaster BK, Gilden DH. Varicella virus infections of the nervous system: Clinical and pathologic correlates. *Arc Pathol Lab Med* 2001; 125:770-80.
  27. Mahalingam R, Kennedy PG, Gilden DH. The problems of latent varicella zoster virus in human ganglia: precise cell location and viral content. *J Neuroviro* 1999; 5:445-8.
  28. Weller TH. Varicella and herpes zoster: a perspective and overview. *J Infect Dis* 1992; 166 Suppl 1: S1-S6.
  29. Artvin Am. Immune responses to varicella zoster virus. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:529-70.
  30. Bernstein HH, Rothstein EP, Watson BM, et al. Clinical survey of natural varicella after immunization with live attenuated Oka/Merc varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 92:833-7.
  31. White CJ, Kuter BJ, Ngai A et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of preprotection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:19-23.
  32. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Star SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 91:17-22.
  33. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of Group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990; 336:1167-71.
  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; 15:146-50.
  35. Peterson CL, Mascola L, Chao sm, et al. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J Pediatr* 1996; 129:529-36.
  36. Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P. Infections of the nervous system caused by varicella zoster virus: a review. *Intervirol* 1997; 40:72-84.
  37. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complication of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342: 635-45.
  38. Tseng HW, Liu CC, Wang SM, Yang YJ, Huang YS. Complications of varicella in children: emphasis on skin and central nervous system disorder. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33:248-52.
  39. Larsen SU. Reye's syndrome. *Med Sci Law* 1997; 37:235-341.
  40. Valencia AM, Quevedo FW, Quintos LS. Reye's syndrome: not of historical interest only. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1011-2.
  41. Chua HC, Tjia H, Sitoh YY. Concurrent myelitis and Guillain-Barre syndrome after varicella infection. *Int J Clin Pract* 2001; 55:643-4.
  42. Roccataglia L, Uccelli A, Murialdo A. Guillain-Barre syndrome after reactivation of varicella -zoster Virus. *N Eng J Med* 2001; 344:65-6.
  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; 29:33-6.
  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 MI, Wright JF. Virus- associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19:253-9.
  47. Roberts N, Peek GJ, Jones N, Firmin RK, Elbourne D. Deaths from chickenpox. Extracorporeal membrane oxygenation has important role. *BMJ* 2002; 324:610-1.
  48. Jones AM, Thomas N, Wilkins EG. Outcome of Varicella pneumonitis in immunocompetent adults requiring treatment in a high dependency unit. *J Infect* 2001; 43:135-9.
  49. Gearte SC, Tarver RD. Diagnostic case study: varicella pneumonia. *Semin Respir Infect* 1998; 13:353-5.
  50. Haris RE, Rhoades ER. Varicella pneumonia complicating pregnancy: Report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1965; 25:734-40.
  51. McCarter-Spaulding DE. aricella infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30:667-73.
  52. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; 20:548-54.
  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; 73:608-11.
  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; 74:1266-83.
  57. Arvin AM. Management of varicella zoster virus infections in children. *Adv Exp Med Biol* 1999; 458:167-74.
  58. Balzarini J, Naesens L, Clercq ED. New antivirals mechanism of action and resistance development. *Curr Opin Microbiol* 1998; 1:535-46.
  59. Balfour HH. Antiviral drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1255-68.
  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; 20:1425-8.
  63. MMWR. Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines-United States, 1995-1999. *MMWR* 2001; 50:1058-61.
  64. Ozkan S, Maral I, Ilhan F, Aycan S, Betazova U, Aygun R. Varicella Zoster Seroprevalence in Children less than 5 years old. *J Trop Pediatr*.2005; 51:141-4.