



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BÖLGEMİZDE VARİCELLA ZOSTER VİRÜS
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

Merve SAKKAL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

Gaziantep
2021

T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BÖLGEMİZDE VARİCELLA ZOSTER VİRÜS
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

Merve SAKKAL

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

Gaziantep
2021

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Savunma Tarihi: 16/12/2021

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Doç.Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

Prof.Dr. Yasemin ZER

Dr.Öğr.Üyesi Hadiye DEMİRBAKAN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığı beyan ederim.

16/12/2021

Merve SAKKAL

TEŞEKKÜR

Bu yola beraber başladığım, eğitim ve çalışmam boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam, Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL'e büyük teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde deneyimleri ve bilgi birikimleri ile her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Yasemin ZER, Prof. Dr. Fahriye EKŞİ ve Dr. Öğr. Üyesi Deniz GAZEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımda her zaman yanımda olan, maddi ve manevi olarak desteklerini esirgemeyen, her zaman bana inanan, güvenen aileme minnetlerimi, teşekkürlerimi sunarım.

Tez süresi boyunca dostluklarıyla beraber yardımlarını da benden esirgemeyen sevgili, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Merve SAKKAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Suççeği.....	4
2.1.1. Etken.....	4
2.1.2. Patogenez.....	5
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Klinik.....	8
2.1.4.1. Primer Suççeği.....	8
2.1.4.2. Aşının Klinik Bulgulara Etkisi ve Breakthrough Varisella.....	9
2.1.4.3. Herpes Zoster.....	10
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.6. Komplikasyonlar.....	11
2.1.6.1. Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	12
2.1.6.2. Nörolojik Komplikasyonlar.....	12
2.1.6.2.1. Ensefalit/Serebellar Ataksi.....	12
2.1.6.2.2. Transvers Miyelit.....	13
2.1.6.2.3. Guillain-Barre Sendromu.....	13
2.1.6.2.4. Reye Sendromu.....	13
2.1.6.3. Pnömoni.....	13
2.1.6.4. Gastrointestinal Komplikasyonlar/Hepatit.....	14
2.1.6.5. Hematolojik Komplikasyonlar.....	14
2.1.6.6. Diğer Komplikasyonlar.....	15
2.1.6.7. Progresif Varisella.....	15
2.1.7. Suççeği Enfeksiyonu İçin Riskli Gruplar.....	15
2.1.7.1. Konjenital Suççeği.....	15
2.1.7.2. Neonatal Suççeği.....	16
2.1.7.3. Adolesan ve Erişkinler.....	16
2.1.7.4. İmmün Yetmezlik veya Baskılanması Olan Hastalar.....	16
2.1.8. Tanı.....	18
2.1.9. Tedavi.....	19
2.1.9.1. Genel Önlemler.....	19
2.1.9.2. Antiviral Tedavi.....	20
2.1.10. Korunma.....	23
2.1.10.1. Aşı.....	23
2.1.10.2. Temas Sonrası Profilaksi.....	24
3. MATERYAL VE METOD.....	26
3.1. Çalışma Grubu.....	26
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
6. KAYNAKLAR.....	46

7. ÖZGEÇMİŞ	53
8. EKLER	54



KISALTMALAR

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	: Sitomegalovirüs
DİK	: Yaygın İntravasküler Koagülasyon
EBV	: Epstein Barr Virüs
GABHS	: Grup A beta hemolitik streptokoklar
HHV:	: İnsan Herpes Virüsü
HIV:	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSV	: Herpes Simpleks Virus
Ig	: İmmünglobulin
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
RNA	: Ribonükleik Asit
TNF	: Tümör nekrozis faktörü
VZV	: Varicella Zoster Virus
VZIG	: Varisella Zoster İmmünglobulin

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. VirClia cihazı ve yıkama solüsyonu	30
Şekil 2. Serum örneklerinin yerleştirilmesi	30
Şekil 3. Kitlerin yerleştirilmesi	31
Şekil 4. Çalışmanın sona ermesi.	31
Şekil 5. VZV IgG ve IgM sonuçları	35
Şekil 6. Cinsiyete göre VZV IgG ve IgM sonuçları	36
Şekil 7. Yaşa göre VZV IgG ve IgM sonuçları	37
Şekil 8. Suçiçeği geçirme veya aşılama durumuna göre VZV IgG ve IgM sonuçları..	38
Şekil 9. Kronik hastalık olup olmama durumuna göre VZV IgG ve IgM sonuçları	39
Şekil 10. Uyuğa göre VZV IgG ve IgM sonuçları	39
Şekil 11. Kardeş sayısına göre VZV IgG ve IgM sonuçları	40



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Cinsiyete göre dağılım.....	33
Tablo 2. Yaş gruplarına göre dağılım	33
Tablo 3. Suçiçeği geçirme veya aşılama durumuna göre dağılım	33
Tablo 4. Kronik hastalık olup olmama durumuna göre dağılım.....	34
Tablo 5. Uyuğa ve göre dağılım	34
Tablo 6. İkamet edilen ile göre dağılım	34
Tablo 7. Kardeş sayısına göre dağılım.....	34
Tablo 8. VZV IgG ve IgM sonuçları	35
Tablo 9. Cinsiyete göre VZV IgG ve IgM sonuçları	35
Tablo 10. Yaşa göre VZV IgG ve IgM sonuçları	36
Tablo 11. Suçiçeği geçirme veya aşılama durumuna göre VZV IgG ve IgM sonuçları	37
Tablo 12. Kronik hastalık olup olmama durumuna göre VZV IgG ve IgM sonuçları. ..	38
Tablo 13. Uyuğa göre VZV IgG ve IgM sonuçları	39
Tablo 14. Kardeş sayısına göre VZV IgG ve IgM sonuçları	40
Tablo 15. Türk ve yabancı uyruklularda yaşıya göre VZV IgG sonuçlarının karşılaştırılması.....	41

ÖZET

Varicella-zoster virus (VZV), iki ayrı klinik hastalığa neden olan bir herpes virüsüdür. Varicella vaziküler döküntüyle seyreden bir hastalık olup iyileşmenin ardından onlarca yıl latent olarak kalmaktadır. Aktivasyon oluştuğunda zona hastalığı görülmektedir.

Bu çalışmada Gaziantep ilindeki Varicella zoster virus (VZV) seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır. Gaziantep ve Kilis illerinde yaşayan Türk ve yabancı uyruklu 96 kişi araştırmaya dahil edilmiş olup bunların 47'si (%48.95) kadın, 49'u (%51.05) ise erkekti. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden 92'si (%95.83) VZV IgG pozitif, 4'ü (%4.17) VZV IgG negatif, 1'i (%1.05) VZV IgM pozitif, 95'i (%98.95) VZV IgM negatifti. VZV IgG pozitifliğinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Suçiçeği geçirmiş veya aşılanmış olanların tamamı (n = 69; %100) VZV IgG pozitif, suçiçeği geçirmeyen veya aşısı olmayanların 23'ü (%85.2) pozitif. VZV IgM açısından değerlendirildiğinde ise Suçiçeği geçirme veya aşılanma durumu olanların tamamı (%100.0) negatif, Suçiçeği geçirme veya aşılanma durumu olmayanların 1'i (%3.7) pozitif, 26'sı (%96.3) negatifti. Suçiçeği geçirmiş veya aşılanmış olanlarda VZV IgG pozitifliği anlamlı şekilde yüksek tespit edildi. Kilis'te ikamet edenlerde (yabancı uyruklu) VZV IgG pozitifliği daha yüksek olsa da Gaziantep'te ikamet edenler (Türk) ile VZV IgG pozitifliği açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. Kronik hastalık olup olmama durumuna göre VZV IgG pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Varicella zoster virus, seropozitiflik, Gaziantep

ABSTRACT

Varicella-zoster virus (VZV) is a herpes virus that causes two separate clinical diseases. Varicella is a disease with a vascular rash and remains latent for decades after recovery. When activation occurs, shingles is seen. In this study, it was aimed to determine the seroprevalence of Varicella zoster virus (VZV) in Gaziantep province. 96 Turkish and foreign nationals living in Gaziantep and Kilis provinces were included in the study, of which 47 (48.95%) were female and 49 (51.05%) were male. Of the volunteers included in the study, 92 (95.83%) were VZV IgG positive, 4 (4.17%) VZV IgG negative, 1 (1.05%) VZV IgM positive, and 95 (98.95%) VZV IgM negative. It was observed that VZV IgG positivity was higher in women than men, but the difference between the groups was not statistically significant. All of those who had chickenpox or were vaccinated (n = 69; 100%) were VZV IgG positive, and 23 (85.2%) of those who did not have chickenpox or were not vaccinated. When evaluated in terms of VZV IgM, all (100.0%) of those with chickenpox or vaccination status were negative, 1 (3.7%) of those who did not have chickenpox or vaccination status were positive, and 26 (96.3%) were negative. VZV IgG positivity was found to be significantly higher in those who had chickenpox or were vaccinated. Although VZV IgG positivity was higher in Kilis residents (foreign nationals), it was seen that there was no significant difference between Gaziantep residents (Turkish) and VZV IgG positivity. There was no significant difference in terms of VZV IgG positivity according to the presence of chronic disease or not.

Keywords: Varicella zoster virus, seropositivity, Gaziantep

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Suçiçeği virüsü (*Varicella zoster virus*; VZV) Herpesviridae familyasına ait bir virüstür. Tek doğal kaynağı insandır. VZV'nin primer enfeksiyonu suçiçeği hastalığı iken reaktivasyonu ile zona hastalığı görülmektedir. Suçiçeği bilhassa çocukluk döneminde en yaygın olarak görülen döküntülü hastalıklardandır. Suçiçeği çocuklarda genellikle yetişkinler ya da herhangi bir yaşta immün sistemi baskılanmış olanlara göre daha hafif seyir bir tabloya sahip olup çoğunlukla herhangi bir tedavi gerekmeksizin kendini sınırlamaktadır. Bununla beraber VZV enfeksiyonunun ardından en yaygın görülen komplikasyonlar arasında yer alan cilt lezyonlarının bakteriyel süperenfeksiyonu, merkezi sinir sistemi patolojileri (en yaygın serebellit ve serebellar ataksi), sekonder pnömoni önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Billassa immünsüpresif hastalarda lezyonlar haftalarca devam edebilir. Dissemine intravasküler koagulopatiye kadar gidebilen hemorajik suçiçeği, pnömoni gibi komplikasyonlar bu hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (1).

Suçiçeği, aşılanmamış toplumlarda çocukluk çağının sık görülen döküntülü, ateşli, çok bulaşıcı bir hastalıdır. Çocuklarda, genellikle erişkinlere ve immün yetmezliği olan hastalara kıyasla daha hafif ve kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak suçiçeği komplike seyredebilir, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Yapılan birçok araştırma sonucu komplikasyonların gelişimi açısından bakıldığında, sadece immün sistemi bozuk olan çocukların değil, immün sistemi sağlam olan çocukların da yakından izlenmesi gerektiği anlaşılmaktadır (2).

Çocukluk çağının en sık enfeksiyonlarından birisi olan suçiçeği, 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 (3).

Yukarıdaki açıklamalar dikkate alındığında VZV prevalansının belirlenmesinin önemi açık bir şekilde görülmektedir. Bu çalışmada Gaziantep ilindeki VZV seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Suçiçeği

Varicella zoster virüs (VZV), insanda enfeksiyona neden olduğu bilinen ve dünya çapında görülen sekiz herpesvirüsden birisidir. VZV enfeksiyonu, klinikte suçiçeği ve herpes zoster (zona) olarak iki farklı hastalık formuna neden olur. Primer suçiçeği enfeksiyonu yaygın veziküler döküntü ile sonuçlanmaktadır. VZV dorsal duyu gangliyonlarında latent kalabilmekte ve endojen reaktivasyonu ile Herpes zoster veya zona olarak bilinen lokalize bir deri enfeksiyonuna neden olmaktadır. İlerleyen dönemlerde tipik olarak latent kaldığı ganglionun innervasyonunu aldığı dermatom bölgesinde ağrılı veziküler lezyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır (1,3).

Primer suçiçeği enfeksiyonu çocukluk çağının sık görülen hafif seyirli bir hastalık olmasına rağmen sağlıklı çocuklarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Herhangi bir yaşta bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, ergen ve yetişkinlerde morbidite ve mortalite artmaktadır. Primer suçiçeği enfeksiyonu ve herpes zoster antiviral ilaçlarla tedavi edilebilmekte, primer klinik hastalık varisella aşısı ile önlenabilmektedir (4).

2.1.1. Etken

VZV bir nörotropik insan herpesvirusu olup aynı zamanda α -herpes virüs ailesindendir. Bu viruslar aralarında humoral ve hücrel immünite için hedef olan proteinleri de barındıran yaklaşık 75 proteini kodlayan ve glikoprotein sivri lipid bir zarf içeren çift iplikçikli, doğrusal bir DNA virüsüdür (5). 162 hekzagonal kapsomerden oluşan genomik yapıyı, 90–95 nm çapında nükleokapsid ve bu yapıyı da lipid içeren zarf çevreler, böylece virüs çapı 150-200 nm olan son şeklini oluşturur (6). VZV enfekte ettiği hücrenin çekirdeğinde gerçekleşen replikasyon aşamalarında genellikle viral timidin kinaz sentezini de içerdiği için asiklovir ve türevi viral timidin kinaz inhibitörü olan ajanlara duyarlıdır. Antiviral ilaçlar, VZV üzerindeki etkilerini viral DNA sentezi sırasında yapısına girerek gösterirler (2).

2.1.2. Patogenez

VZV, enfekte olmuş bir bireyin nazofaringeal sekresyonlarından aerosol haline getirilmiş damlacıklar veya deri lezyonlarından vezikül sıvısı ile doğrudan kutanöz temas yoluyla bulaşmaktadır (5). Primer enfeksiyon konağa giriş gerçekleştikten sonra üst solunum yolu mukozası ve tonsiller lenfoid doku üzerine virusun inokülasyonu ile oluşur. Suçiçeği enfeksiyonu için ortalama inkübasyon süresi 14-16 gündür, ancak bu aralık 10-21 gün arasında değişebilir (1). Primer viremi fazında, inkübasyon süresinin erken dönemi boyunca (ortalama 4-6 gün içinde), virüs lokal lenfoid doku içinde replike olur ve kısa bir subklinik viremi virüsün retiküloendotelial sisteme yayılmasına neden olur (7). Bu dokularda replikasyonu sonrasında dolaşımda yer alan monositlerde sekonder viremisini yapar ve kutanöz epitel hücrelerine ulaşarak vezikül formasyonuna neden olur (8,9). Veziküllerin ortaya çıkışını takip eden 24-72 saat daha sekonder viremi ile deri epitel hücrelerinin etkilenmesi devam ettiğinden deri lezyonlarındaki artış yoğun olarak bu dönemde görülür (10). Bulaştırıcılık döneminin genellikle döküntü başlangıcından 48 saat öncesi nazofarenksten damlacık ya da havayoluyla başlar ve beş gün boyunca sürer. Temas yoluyla bulaştırıcılık deri lezyonları tamamen kabuklanana kadar devam eder. İmmün yetmezliği olan bireylerde ise bulaştırıcılık birkaç haftaya kadar uzayabilir (1). VZV'nin solunum yollarına ulaşarak bulaştırıcılığının olması, diğer herpes virüslerinden farklılığını sağlayan özelliklerindendir. Latent kalma özelliği olan insan herpes simpleks virüsü (HSV) dorsal ganglion nöronlarına yerleşirken, VZV nöronlardan çok satellit hücrelere oturur (10). Çeşitli nedenlerle selüler immunitenin bozulduğu durumlarda VZV reaktif olarak invazyonun gerçekleştiği deri alanında (dermatomda) ağrı ve vezikülle karakterize zona hastalığına neden olur. Zona sırasında viremi gerçekleşmediği için solunum yolu ile virüsün yayılımı olmaz. Ancak deri lezyonlarında virüs bulunduğu için, veziküllerle temas eden öncesinde suçiçeği geçirmemiş veya aşılanmamış duyarlı kişilerde suçiçeği enfeksiyonu ortaya çıkması muhtemeldir (11,12,13). Suçiçeği sonrasında oluşturulan viral proteinlere karşı IgG, IgM ve IgA antikorları ile humoral immün cevap gerçekleşir (12,14). Nötralizan aktiviteye sahip olan bu antikorlar virus ile enfekte olan hücrelerin yıkımında esas rolü oynayan hücresel immuniteye destek olur. Vireminin sonlandırılmasında ve deri lezyonlarının sınırlandırılmasında esas rolü hücresel immunité oynar (12,15). Örneğin agamaglobulinemisi olan çocuklarda suçiçeği normal çocuklara göre kliniği daha ağır seyretmezken, hücresel immunitenin etkilendiği

konjenital immun yetmezlik sendromlarında klinik oldukça yüksek mortalite ile seyretmektedir (16).

Suçiçeği enfeksiyonları sonrasında immun hafıza; helper (yardımcı) ve sitotoksik aktivite gösteren T hücreleri ile olmaktadır (12). Maligniteli çocuklarda VZV antijenini tanıyan T lenfositler elde edilemediğinden persistan viremi ve yüksek riskli visseral yayılım oluşmaktadır. Erken nonspesifik bağışıklıkta; örneğin doğal öldürücü hücre sitotoksitesisi ve interfeeron- α faydalı olabilmektedir. İmmün yetmezlikli hastalara dışardan interfeeron- α verilmesi ile hastalığın şiddetinin azaldığı görülmüştür. Yıllık epidemilerle tekrar virüse maruz kalma veya subklinik reaktivasyonla tekrarlayan antijenik uyarıların persistan VZV bağışıklığını sağladığı düşünülmektedir. HIV ile enfekte hastalarda primer ve tekrarlayan VZV hastalıkları arasındaki kısa interval veya intrauterin ve erken postnatal dönemde VZV geçiren hastalarda, genç çocukluk döneminde herpes zoster görülmesi; bu hastaların hücresel immünitelerinin bozuk olmasına bağlanmıştır (17).

2.1.3. Epidemiyoloji

Suçiçeği VZV'nin neden olduğu aşılammış toplumlarda çocukluk çağının sık görülen döküntülü, ateşli ve son derece bulaşıcı bir hastalıdır. Dünya genelinde oldukça yaygın olan suçiçeği erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir (18). Bilhassa ılıman iklim kuşağında %90'ı 15 yaş altında iken en fazla görülen yaşlar 1-9 yaş grubudur. Okul öncesi eğitimin artmasıyla beraber küçük yaşlarda daha fazla görülmeye başlamıştır. Ilıman iklimlerde bireylerin %90'dan fazlası hastalığı çocukluk çağında geçirir ve bu nedenle erişkinlerin %95-99'u suçiçeğine karşı bağışıklıdır. Sıcak iklimlerde hastalık daha ileri yaşlarda görülmektedir. Sıklığı mevsimsel değişkenlik gösterir; daha çok kış ve ilkbahar aylarında (Mart ve Mayıs ayları arasında) görülür. Epidemileri ise 2-5 yıl aralıklarla olur (1).

Suçiçeği epidemiyolojisi 1995 yılında suçiçeği aşısının uygulamasının ardından önemli ölçüde değişmiştir. ABD'de rutin çocukluk çağı immünizasyonu çocuklarda ve genel toplumda hastalığın insidansını, hastane yatışlarını, komplikasyonları ve ölümleri ciddi şekilde azalmıştır. Benzer aşılama programı Almanya, Uruguay, Kanada, Tayvan ve Avustralya gibi ülkelerde de kabul edilmiştir (1).

Ülkemizde de 2013 yılı Şubat ayında suçiçeği aşısı ulusal aşı programına dahil edilmiştir. Ülkemizde her yıl yaklaşık 882-1450 çocuğun suçiçeği tanısı ile hastaneye yatırıldığı (466-768/100,000 vaka) bilinmektedir. Ülke çapında hastalığın insidansının, henüz aşılanamayacak kadar küçük olan 1 yaş altı bebeklerde daha yüksek olduğu görülmüş ve bu nedenle global aşılanmanın her yaşta komplikasyon ve ölümlerin önüne geçmede en etkili ve gerçekçi çözüm olduğu sonucuna varılmıştır (19). Bunun üzerine, su çiçeği aşısının çocukluk dönemi aşı takvimine eklenmesi ve uygulama stratejileri Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulu toplantılarında değerlendirilmiş, aşının uygulamasına 25.01.2013 tarihli ve 8078 sayılı makam oluru ile 12. ayda tek doz yapılmak üzere başlanmasına karar verilmiştir (20).

Suçiçeği sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında bebek, erişkin ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde komplikasyon ve ölümlerin daha yüksek oranda görüldüğü ciddi bir hastalıktır (4). Su çiçeği çok bulaşıcıdır, duyarlı bireylerde ev ortamında bulaş oranı >%90'dır (5). Okuldaki gibi daha tesadüfi temasta duyarlı çocuklarda bulaşma oranı daha düşüktür. Hastalığın kuluçka süresi ortalama 14 gün (10-21 gün) olup, VZV döküntü ortaya çıkmadan 24-48 saat önce ve tüm veziküller kabuklanana kadar genellikle döküntü başladıktan sonra 3-7 gün içinde bulaştırıcıdır. Yatkın bireylere herpes zosterli hastalardan lezyonlara direk temas ile VZV bulaşabilir (4). Kuluçka süresi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha kısa olabilir (1).

Suçiçeği aşısı ABD'de yapılmaya başlamadan önce (<1995 yılı) suçiçeği dünya çapında çocukluk çağının nerdeyse en bulaşıcı hastalığı idi. ABD'de yıllık suçiçeği epidemileri kış ve ilkbaharda olup yaklaşık dört milyon hasta görülmekteydi; bunların 11.000-15.000'i hastaneye yatırılıp 100-150 ölümle sonuçlanmaktaydı (19). ABD'de 1995'te tek doz varisella aşılama programı uygulamasından buyana varisella morbidite ve mortalitesinde belirgin düşüşler görülmüştür. 2005 yılına kadar aşılama oranı %90 olup varisella olgularında aktif sürveyansın uygulandığı yerlerde %90-91 oranında düşüş saptanmıştır. 2002 yılında varisella nedeni hastane yatışı 1994-1995 yılına göre %88 azalmıştır. Genel olarak ölüm oranı 1990-1994 ile 2003-2005 yılı kıyaslandığında %87, özel olarak <20 yaş bireylerde ise %96 düşüş olduğu saptanmıştır. Aşı yapılamayan ve indirekt aşılama etkileri ile maruziyetten kaçınmanın gerektiği 12 aydan küçük bebekleri de kapsayan bütün yaş gruplarında morbidite ve mortalitede düşüş görülmüştür. Tüm yaş gruplarında yaşa spesifik insidanda azalma olmasına rağmen

enfeksiyonun ortaya çıktığı ortalama yaş artmış olup hastalık baskın olarak okulöncesi dönemden ziyade ortaokul çocuklarında görülmektedir. Suçiçeği epidemiyolojisindeki bu değişiklik yatkın olan her çocuk ,ergen ve erişkinin aşılmasının önerilmesinin önemini göstermektedir (4). Aşılanmış bireylerde görülen breaktrough varisella (aşıya rağmen) olarak bilinen enfeksiyonların sürekli olması, sıklıkla da tek doz varisella uygulanan toplumlarda salgınların görülmesi nedeni ile ABD’de 2006 yılında immünite kanıtı olmayan yaşa bakılmaksızın bütün bireyelere rutin 2 doz varisella aşılama programının kabul edilmesine neden olmuştur (4).

Herpes zoster hastalığı latent virüsün reaktif olmasıyla ortaya çıktığı için mevsimsel değişkenlik göstermez. Daha önce suçiçeği ile bağışıklanmış bir bireyin suçiçeği ile teması sonrası hücre aracılı immünite uyarılır ve böylece latent virüsün reaktivasyon ihtimali azalır (21). Suçiçeği geçirenlerde yaşam boyu herpes zoster görülme riski %10-20 arasındadır ve bunların % 75’i 45 yaşından sonra görülür (4). Herpes zoster aşısı >60 yaş bireylere önerilmekte olup en sık görülen komplikasyon olan postherpetik nevralji sıklığını azaltır. Varisella aşısındaki zayıflatılmış VZV latent enfeksiyona neden olabilir ve herpes zoster gibi reaktif olabilir (4).

2.1.4. Klinik

VZV enfeksiyonu, klinikte suçiçeği ve herpes zoster (zona) olmak üzere iki farklı hastalık formuna neden olur.

2.1.4.1. Primer Suçiçeği

VZV ile primer enfeksiyon rutin olarak çocukluk döneminde ortaya çıkar ve genellikle bağışıklığı olan çocuklarda selim seyirli bir hastalıktır. Bununla birlikte, suçiçeği ergenlerde, yetişkinlerde ve bağışıklık sistemi baskılanmış veya herhangi bir yaşta immün yetmezliği olan bireylerde ciddi bir hastalık olabilir. Hanehalkı temaslarında ikincil vakalar primer vakalardan daha şiddetli görünmektedir (1).

Suçiçeği enfeksiyonu için ortalama inkübasyon süresi 14 ila 16 gündür, ancak bu aralık 10 - 21 gün arasında değişebilir (1). Maruz kalmanın ardından varisella-zoster immün globulin (VZIG) uygulaması, inkübasyon süresini 21 - 28 gün arasında uzatabilir. Sağlıklı çocuklarda suçiçeği hastalığının klinik belirtileri genellikle maruziyetten 15 gün sonra gelişir. Prodromal semptomlar genellikle ileri yaş çocuk ve yaşlılarda görülür.

Ateş, halsizlik veya farenjit, iştah kaybı ve bunu takiben genellikle 24 saat içinde genel veziküler döküntü gelişir (5). Erken hastalık döneminde bu belirtiler 24 ile 72 saat boyunca devam edebilir. Ateş sıklıkla 37.8-38.8°C arasında seyrederek (21,22). Döküntüler saçlı deriden başlar yüz ve gövdeye yayılır (8). Ekstremitelerde gövdeye oranla lezyonların yoğunluğu belirgin şekilde azdır (13). Genellikle kaşıntılı olan (özellikle ilk 2 gün) suçiçeğinin veziküler döküntüleri birkaç gün içinde değişik karakterlerde görülür. Lezyonlar maküller halinde başlar, hızla papüller haline gelir ve ardından karakteristik veziküller oluşur; bu lezyonlar daha sonra kabuklu papüllerin oluşumunu takiben püstüler bir komponent geliştirebilir (1). Suçiçeği hastası tipik olarak yüz, gövde ve ekstremitelerde farklı gelişim aşamalarında lezyonlara sahip olması polimorfizm olarak adlandırılır (5). Orofarinks, konjunktiva ve vajina gibi mukozal yüzeylerde varisella lezyonları küçük ülserler şeklinde görülebilir (13). Genellikle sağlıklı çocuklarda yeni lezyonların oluşumu yedinci güne kadar devam edebilir. Ev içi temas sonrası suçiçeği gelişen olgularda daha uzun süreli maruziyet nedeniyle, primer viremi daha fazla virüs yükü ile gerçekleşir. Klinik bu nedenle daha ağır seyrederek, döküntü sayısı ve süresi uzar, ateş daha uzun süre gözlenebilir (4). Kabuklar yaklaşık 1-2 hafta içinde düşme eğilimi gösterir ve ciltte geçici bir hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon (4) alanı bırakırlar (1). Daha önceden var olan veya kuluçka süresince gelişen egzema ya da deri travması (güneş yanığı, dermatit, cerrahi girişim) olan bölgelerde ekzantemlerin alevlenmesiyle sonuçlanır (23).

2.1.4.2. Aşının Klinik Bulgulara Etkisi ve Breakthrough Varisella

Suçiçeği aşısı, etkinliğinin bakıldığı ≥ 40 çalışmanın iki sistematik derlemesinde, tek doz suçiçeği aşısının; hafif suçiçeği hastalığının önlenmesinde %80, orta düzeyde (genellikle 50 - 500 lezyon ile tanımlanmış) veya ciddi (genellikle >500 lezyon, tıbbi bakım gerektiren hastalıklar, hastanede yatış veya ölüm ile tanımlanır) hastalıkların önlenmesinde %95-98, ağır hastalığın önlenmesinde ≥ 99 bulunmuştur (24,25). Vahşi tip VZV'ye maruziyet sonrası bütün hastalığı önlemede ise %85 etkilidir (4). Suçiçeği geçirmiş bireylerde nadir de olsa enfeksiyonun tekrar ettiği bildirilmiştir. Benzer şekilde aşıli bireylerde suçiçeği enfeksiyonu görülmüştür (26). Aşılamadan sonra ortaya çıkan varisellaform döküntüler, vahşi tip VZV, aşı suşu VZV veya diğer etiyolojiler (ör. böcek sokması, coxsackievirus) sonucunda oluşabilir. Aşılamadan sonraki 0-42 günler arasında oluşan deri döküntüleri muhtemelen vahşi tip veya aşı suşu VZV'ye bağlı

oluşmakta ve bu ülkelerin aşılama programına göre değişmektedir. Aşı programının erken döneminde, 1-2 hafta içerisinde, oluşan döküntüler hala en sık aşı öncesinde maruz kalınan ve koruma sağlanamamış olan vahşi tip VZV'ye bağlıdır. Aşılamadan 14-42 gün sonra oluşan döküntü, hem vahşi tip hem de aşı suşuna bağlı görülebilmekte ve sırasıyla aşı koruması başlamadan önce oluşan maruziyet veya enfeksiyona bağlı ya da aşının yan etkisi ile(aşı-ilişkili döküntü) oluşmaktadır. Aşılama programının bir sonucu olarak vahşi tip VZV azalmakta, VZV sirkülasyonunda azalma olmakla birlikte aşılamadan sonra 0-42 gün aralığında oluşan döküntülerde de vahşi tip VZV daha az sıklıkla görülmektedir (4). Bir doz suçiçeği aşısı alan çocukların yaklaşık %20'si VZV'ye maruz kaldığında "breakthrough hastalık" (aşıya rağmen varisella) olarak bilinen varisella enfeksiyonu geliştirebilir (27,28). Aşıya rağmen varicella enfeksiyonu aşılamadan 42 gün sonra ortaya çıkan varisella zoster virüsü enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Buna aşı virüsü değil vahşi tip (sokak tipi) VZV neden olur. Hastalık aşılanmış çocuklarda aşılanmamış çocuklara göre daha hafif ,eşlik eden döküntü sayısı daha az ve döküntüler veziküler tipten ziyade makülopapüler tipte olmaktadır (27). Breaktrough olguları ev halkı arasında sokak tipi enfeksiyolardan daha az bulaşıcıdır, ancak bulaştırıcılık lezyon sayısı ile orantılı olarak değişir (4). Komplikasyon riski aşılanmamış hastalara göre daha azdır. Breakthrough hastalığı geçirme ihtimali iki doz aşılanan çocuklarda tek doz aşılananlara göre 3.3 kat daha azdır (26).

Kurugöl ve arkadaşlarının ülkemizde 2802 hasta ile yaptığı bir çalışmada tek doz aşılanmış sağlıklı 1683 çocukta breakthrough varisella oranı %27.7 olarak bildirilmiştir. Bunların %24.7'sinde ağır hastalık gelişmiştir (29).

Yine Ülkemizde Dinleyici ve arkadaşlarının 2008-2013 yılları arasında 29 merkezde yaptığı bir çalışmada suçiçeği enfeksiyonu komplikasyonları nedeni ile hastaneye yatırılan 1939 hastanın 36'sında breakthrough hastalık saptanmış olup bunların hepsinin tek doz aşılandığı bildirilmiştir (30).

2.1.4.3. Herpes Zoster

Herpes zoster, çocuklarda çok sık görülmemekle beraber varisella enfeksiyonu sonrası dorsal ganglionlarda yerleşen virüsün yaşamın ilerleyen dönemlerinde genellikle immün baskılanma durumunda ortaya çıkardığı dermatomal bölgeye uyan veziküler lezyonlarla karakterize bir hastalıktır (14, 22). Bir veya daha az olmakla birlikte iki komşu

dermatomda kümelenmiş veziküler lezyonlar şeklinde görülür (4). Döküntülerle birlikte lokalize ağrı, hiperestezi ve kaşıntı olabilir. Sağlıklı bireylerde yeni döküntü oluşması 3-7 gün arasında biter ancak kaşıntı iki haftaya kadar devam edebilir (17). En sık görülen komplikasyon cilt lezyonlarındaki rezolüsyona rağmen sinirleri etkileyen ağrılı bir durum olan postherpetik nevraljidir. Erişkinden farklı olarak sağlıklı çocuklarda postherpetik nevralji tablosu seyrek görülür (4). Herpes zoster, nervus facialisin geniculate ganglionundaki reaktivasyon sonucu gelişmiş ise Ramsay-Hunt sendromu olarak bilinir, yüz felci, dış kulakta veziküller, sekizinci kranial sinir tutulumu, damak kaynaklı tad ve salivasyon kaybı, gözyaşı ve nazal sekresyonda azalma görülür (21). İmmün sistemi baskılanmış çocuklarda varisella zoster enfeksiyonu dermatomun dışına çıkarak dissemine enfeksiyon oluşturabilir. Sistemik enfeksiyon ile visseral tutulumu yol açabilir. Primer dermatom dışında farklı dermatomlarda lezyonların görülmesi VZV viremisinin göstergesi olup bu hastalarda sistemik yayılım açısından yüksek risklidir. Sistemik yayılımla pnömoni, hepatit, ensefalit ve yaygın intravasküler koagülopati görülebilir. Kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalar başta olmak üzere ileri derecede immün sistemi baskılanmış özellikle transplant hastalarında tipik olmayan varisella zoster lezyonları gelişebilir ve yaygınlaşarak varisellaya benzer görünüm oluşturabilir (21).

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Suçiçeği döküntüsü ayırıcı tanısında stafilokok, enterovirüs döküntüleri, Steven Johnson sendromu, jeneralize herpes zoster, ilaç reaksiyonu, kontak dermatit ve böcek ısırığı bulunmaktadır. Aşıya rağmen hastalık geliştiğinde veya hastalığın erken döneminde lezyonların tanısını koymak daha zor olabilmektedir (1,22).

2.1.6. Komplikasyonlar

VZV enfeksiyonu komplikasyonları sıklıkla bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülsede önceden sağlıklı olan çocuklarda da ortaya çıkabilir (1). Aşı, hastalık belirtilerini önemli ölçüde azaltmasına rağmen komplikasyonlar hala ortaya çıkabilmektedir (27). Aşı uygulamasından sonra en sık görülen komplikasyon bakteriyel süperenfeksiyonlar olarak kalmasına rağmen, çocuklarda komplikasyon sayısı önemli ölçüde azalmıştır (31).

Türkiye’de çok merkezli yapılan VARICOMP çalışmasında 0-15 yaş arası çocuklarda suçiçeği enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış insidansı 5.29-6.89/100.000 olarak bildirilmiştir. Bunların çoğunda yatış nedeni komplikasyonlardır (19).

2.1.6.1. Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Cilt lezyonlarının sekonder bakteriyel enfeksiyonu en sık görülen komplikasyondur. Suçiçeği enfeksiyonu cilt bütünlüğünü bozması nedeni ile çeşitli yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açar. Grup A beta hemolitik streptokoklar (GABHS) ve stafilokoklar başlıca etkenlerdir. Enfeksiyöz komplikasyonlar arasında selülit, miyozit, nekrotizan fasiit ve toksik şok sendromu yer alır (32). Sekonder bakteriyel enfeksiyonun erken bulgusu yeni bir vezikül tabanındaki eritem olabilir. İlk döküntüden 3-4 gün sonra ateşin tekrar yükselmesi de sekonder bakteriyel enfeksiyonu düşündürür. Suçiçeği ağır GABHS için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (17).

2.1.6.2. Nörolojik Komplikasyonlar

Nadir görülmelerine rağmen ensefalit, serebellar ataksi ve çok geçmişte görülen Reye sendromu suçiçeği enfeksiyonun ciddi nörolojik komplikasyonlarıdır (31). Diğer daha nadir görülen nörolojik komplikasyonlar transient fokal defisit, aseptik menenjit, Guillain Barre Sendromu, transvers myelit, vaskülit ve hemiplejilerdir (5). Suçiçeği enfeksiyonu febril konvülsiyon atağını proveke edebilir.

2.1.6.2.1. Ensefalit/Serebellar Ataksi

Ensefalit ve akut serebellar ataksi suçiçeğinin sık görülen nörolojik komplikasyonlarıdır. Suçiçeği enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatışların %20’sinin sebebi olarak bildirilmişlerdir (31,33). Nörolojik belirtiler genellikle döküntüden 2-6 gün sonra gelişir (17). Diffüz ensefalit çoğunlukla erişkinlerde gelişir, ama büyük çocuklarda da risk fazladır (34). Bulgular meningoensefalitte ense sertliği, bilinç değişikliği ve nöbetler iken serebellar atakside kademeli yürüme bozukluğu, nistagmus ve peltek konuşma görülmektedir. Herpes simpleks virüsüne benzeyen ağır hemorajik ensefalit nadiren görülmektedir. Tipik olarak klinik düzelme hızlıdır, 24-72 saat içinde ve genellikle tam düzelme görülür (4). İmmün baskılanmış hastalarda ensefalit fulminan gidişli seyreder ve stroke sendromlarını da içeren fokal defisitler görülebilir. Ensefalit için kanıtlanmış, etkili bir tedavi yoktur (35,36).

2.1.6.2.2. Transvers Miyelit

Suçiçeği enfeksiyonuna bağlı transvers miyelit, alt ekstremitelerde ani başlayan ve hızlı ilerleyen kuvvet kaybı, sfinkter ve duyu kusuru ile ortaya çıkan bir sendromdur. Döküntüden birkaç gün ile birkaç hafta sonra semptomlar ortaya çıkar. Beyin omurilik sıvısında VZV DNA ve VZV spesifik antikorlar saptanabilir (5).

2.1.6.2.3. Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre sendromu otoimmün, bilateral, simetrik, distalden proksimale ilerleyebilen poliradikülonevrit, motor tutuluma eşlik eden sensoriyel tutulum ile seyreden bir hastalık olup, suçiçeği sonrasında nadir olarak bildirilmiştir (37,38).

2.1.6.2.4. Reye Sendromu

Çocuklarda suçiçeği enfeksiyonu sırasında gelişen bir hastalık olan Reye Sendromu, genellikle bulantı, kusma, baş ağrısı, eksitabilite, deliryum ve komaya sık ilerleyen belirgin semptomlar ile kendini gösterir. Salisilat kullanımı Reye sendromunun gelişmesinde önemli bir risk faktörü olarak tanımlanması sonrasında ateşli çocuklarda salisilat kullanımının azaltılması ile birlikte görülme sıklığı azalmıştır (39).

2.1.6.3. Pnömoni

Çocuklarda cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve nörolojik komplikasyonlardan sonra en sık görülen üçüncü komplikasyondur (31).

Suçiçeği pnömonisi erişkin ve diğer yüksek riskli popülasyonlarda artmış morbidite ve mortaliteden sorumlu ciddi bir komplikasyondur (4).

Sigara kullanımı, gebelik, immunsupresyon ve erkek cinsiyet suçiçeği pnömonisi için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (34,40,41,42). Gebelerde pnömoni yüksek oranda görülmemesine rağmen gebelik, suçiçeği pnömonisi için ek bir risk faktörüdür (43).

Primer pnömoni; virüsün vücutta yayılımı sonucunda akciğer tutulumu ve enflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Suçiçeğine bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir (17). Sekonder pnömoni, suçiçeği geçiren hastalarda akciğer tutulumu durumunda ilaveten bölgesel immunité baskılanması nedeni ile eklenen bakteriler ile ortaya çıkan daha komplike bir pnömoni şeklidir. Suçiçeği

pnömonisi tipik olarak döküntü başladıktan sonra 1-6 gün içinde sinsi olarak gelişir, ilerleyici taşipne, nefes darlığı, kuru öksürük, nadiren hemoptizi semptomları bildirilmiştir (33). Akciğer grafilerinde tipik olarak yaygın bilateral infiltrasyonlar görülmektedir. Erken evrede nodüler infiltrasyon şeklinde olup ilerleyen dönemlerde birleşme eğilimindedir ve kalsifiye hal alabilir (44,45). Klinik iyileşme ve pnömoni rezolüsyonu intravenöz asiklovir tedavisine hızlı başlanması ile ilişkili bulunmuştur (33,46).

2.1.6.4. Gastrointestinal Komplikasyonlar/Hepatit

Suçiçeği ile birlikte biyopsiyle kanıtlanmış visseral karaciğer tutulumu nadirdir, ancak ortaya çıktığında, genellikle transplant hastaları ve AIDS hastaları gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları etkiler, sıklıkla ölümcül seyreder (47). Klinik suçiçeği hepatiti nadir görülür, genellikle asemptomatik veya subklinik transaminaz yüksekliği hastalığın başlangıcında tesadüfen görülebilir. Suçiçeği hepatiti olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen sıklıkla başvuru şikayetleri kütanöz veziküler lezyonlar, ateş ve akut karın veya sırt ağrısıdır (47,48). Bununla birlikte döküntü hepatit semptomları ile çakışabilir, öncesinde, eş zamanlı veya takibinde görülebilir. Bu durum komplikasyon tanısının gecikmesine neden olabilir (49). Kemik iliği transplantasyonu yapılmış olan bir hastada döküntü olmadan yaygın viseral yayılım gösteren suçiçeği hepatitinin geliştiği görülmüştür (50). Fulminan karaciğer yetmezliğinin yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) ve gastrointestinal kanama ile birlikteliği bildirilmiştir (51).

2.1.6.5. Hematolojik Komplikasyonlar

Suçiçeği enfeksiyonu geçiren hastalarda peteşiyal döküntüye neden olabilen hafif trombositopeni ortaya çıkabilir. Erişkinlerde suçiçeği enfeksiyonunda görülen trombositopeninin antiplatelet IgG otoantikörleri nedeniyle gelişebildiği bildirilmiştir (52,53). Nadiren purpura, hemorajik vezikül, hematüri ve gastrointestinal kanama görülebilir (26). Purpura fulminans deride enfarktlar, nekrozlar ve ekimozlarla seyreden nadir görülen ölümcül bir komplikasyondur. Suçiçeği enfeksiyonunun kendisine bağlı olabileceği gibi sekonder enfeksiyonlarda purpura fulminansa yol açabilir. Suçiçeğine bağlı gelişen purpura fulminans etyolojisinde antifosfolipid antikörlerine bağlı Protein S düzeylerinde düşme bildirilmiştir (26). Bir çalışmada komplikasyonlu ve

komplikasyonsuz suçiçeği geçiren çocuklarda antifosfolipid antikorlar ve koagülasyon proteinlerine karşı gelişmiş otoantikorlar saptanmış ve kontrol grubu olan sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında Protein S ve Protein C düzeyleri suçiçeği geçirenlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (54).

2.1.6.6. Diğer Komplikasyonlar

Çocuklar ve yetişkinlerde diğer klinik belirtiler arasında diyare, farenjit ,orta kulak iltihabı, hemorajik suçiçeği, artrit, myokardit, glomerülonefrit ve orşit yer almaktadır (31).

2.1.6.7. Progresif Varisella

Suçiçeği geçiren hastalarda visseral organ tutulumu, koagülopati, şiddetli hemoraji ve sürekli veziküler lezyon gelişiminin eşlik ettiği progresif varisella primer suçiçeği enfeksiyonunun ciddi bir komplikasyonudur (4, 55). Mezenterik lenf nodu veya ciddi karaciğer tutulumunu yansıtan karın ağrısı veya sağlıklı ergen ve erişkinlerde, immün sistemi baskılanmış çocuklarda gebeler ve yenidoğanlarda hemorajik veziküllerin ortaya çıkması hastalığın şiddetli olacağının habercisidir. Progresif varisella, sağlıklı çocuklarda seyrek görülmesine rağmen konjenital immün yetmezlik ya da inkübasyon periyodunda kemoterapi verilen ve mutlak lenfosit sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan maligniteli çocuklarda en yüksek düzeydedir (4).

2.1.7. Suçiçeği Enfeksiyonu İçin Riskli Gruplar

2.1.7.1. Konjenital Suçiçeği

Erişkinlerin çoğunun immün olması nedeni ile varisella komplikasyonlu gebelik nadir olmakla birlikte gebelikte geçirilen VZV enfeksiyonunun %25'i fetüsü enfekte etmekte ancak hepsinde klinik bulgu görülmemektedir. Gestasyonun 13. haftasından önce varisella olan gebelerin bebeklerinde yaklaşık %0,4'ünde 13-20. haftalarda varisella olan gebelerin bebeklerinde %2'sinde konjenital varisella sendromu görülmektedir. Zoster benzeri dağılım gösteren cilt skarlaşması, ekstremitte hipopilazisi ve nörolojik (kortikal atrofi, mikrosefali, mental retardasyon ve nöbet), göz (mikroftalmi,katarakt,koryoretinit), renal (hidroüreter, hidronefroz) ve otonomik sinir sistemi (nörojen mesane, yutma disfonksiyonu ve aspirasyon pnömonisi gibi)

anomaliler ile karakterizedir (4). İntrauterin dönemde suçiçeği bulaşan hastalarda erken yaşta genellikle ilk bir yıl içinde zona zoster gelişebilmektedir (32).

Tanısı; gestasyonel varisella hikayesi ile yenidoğandaki karakteristik anomalilerin varlığının kombine edilmesi ile konulur. Konjenital varisella enfeksiyonunun önlenmesi veya modifiye edilmesi için gebelere verilen varisella zoster immünglobulinin (VZIG) ve asiklovir tedavisinin etkinliği bilinmemektedir (26).

2.1.7.2. Neonatal Suçiçeği

Gebeliğin son günlerinde annede oluşan suçiçeği enfeksiyonundan fetusun etkilenme oranı %20'dir. Doğumdan 5 gün önce ve 2 gün sonrasına kadar olan dönemde anneleri su çiçeği geçiren bebekler ciddi hastalık açısından risk altındadır (26,32). Maternal döküntüden 48 saat öncesine kadar olabilen maternal viremiye bağlı olarak bebeğe transplasental yolla enfeksiyon geçişi olur. Annede henüz bir antikor yanıtı oluşmadığından bebek maternal anti-VZV antikorunun düzenleyici etkisi olmadan yüksek dozda virusa maruz kalır (4).

Bebekte genellikle 1. haftanın sonu 2. haftanın başına doğru döküntüler ortaya çıkar ve disseminasyon sonucu karaciğer, akciğer, beyin gibi visseral organlar tutulur. Mortalitesi oldukça yüksektir. Doğumdan 5 günden uzun süre önce annede varisella varsa bebeğe bulaşma riski hala vardır ancak maternal antikorların plasentayı geçebilmesi için yeterli süre olduğundan hastalık daha hafif seyreder (26, 32).

2.1.7.3. Adolesan ve Erişkinler

Suçiçeği enfeksiyonu adolesan ve erişkinlerde erken çocuklukta geçirenlerle göre daha fazla döküntü sayısı, daha ağır bir klinik ve ateşin eşlik ettiği bir tablo oluşturur. Erken çocukluk dönemine kıyasla progresif suçiçeği ve suçiçeği pnömonisi daha sık görülmektedir. Pnömoni tablosu 24-72 saat içinde gerileyebileceği gibi intersitisyel pnömoni gelişerek ilerleyici solunum yetmezliği görülebilir (32).

2.1.7.4. İmmün Yetmezlik veya Baskılanması Olan Hastalar

Steroid veya immünsüpresif tedavi alan, malignite öyküsü olan, konjenital immün yetmezliği olan, HIV ile enfekte olan ve solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda

hücrel immünitenin bozulması nedeni ile progresif suçiçeği gelişme riski yüksektir (5).

Suçiçeği enfeksiyonu geçiren immünsüpre hastalar normal hastalarla karşılaştırıldığında ciddi morbidite ve yüksek mortalite oranları görülmektedir. Aşı öncesi dönemde immünsüpre hastalarda suçiçeği %0.1 görülmesine rağmen, suçiçeği ilişkili ölüm oranı %25'tir (5). T lenfosit bozukluğu nedeni ile immun yetmezliği olan hastalar veya tedavi edilmeyen geç dönem HIV ile enfekte hastalarda suçiçeği enfeksiyonu ağır seyrederek, lezyonlar hiperkeratotik görünüme sahiptir, haftalar ve aylar boyunca yeni lezyon çıkmaya devam edebilir. Solid tümör ve lenfoproliferatif hastalık nedeni ile immün sistemi baskılanmış hastalar suçiçeği geliştiği anda tedavi edilmelidir, aksi halde %32-50 oranında visseral organ disseminasyonu, %20 pnömoni ve %7-17 oranında mortalite riski taşımaktadırlar. Hasta döküntü başlangıcından 5 gün önceki süre içerisinde kemoterapi almış ya da mutlak lenfosit sayısı <500 hücre/mm³ ise hastalığın ilerleme riski daha yüksektir. Ağır hastalık göstergesi olarak ciddi karın ve sırt ağrısı, kutanöz lezyonlarda kanama sayılabilir. Bu hastalarda ensefalit, nekrotizan enterokolit, pankreatit gelişimi de görülebilir (32).

Tümör nekrozis faktörü (TNF) antagonistleri ile tedavi edilen juvenil idiopatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi romatolojik hastalıkları olanlarda, normal popülasyona kıyasla primer varisella enfeksiyonu daha ciddi seyretmektedir (56).

Organ transplantasyonu hastaları progresif suçiçeği enfeksiyonu yönünden yüksek risklidir. Suçiçeği enfeksiyonu geçiren renal transplant hastalarında hepatit ve trombositopeni ana problemlerdir (32).

Uzun süreli düşük doz sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastalar yüksek risk grubunda yer almazlar (4). Yüksek doz kortikosteroid tedavisi (2 mg/kg/gün prednison eşdeğeri) alan hastalarda progresif suçiçeği riski yüksektir (32). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda haftalarca devam eden yeni vezikül, geniş ve hemorajik cilt lezyonu, pnömoni ve DİK gibi komplikasyonlar görülebilir (1).

Ulusal aşılama programının bu gruptaki hastalara olumlu etkileri görülmüştür. Malignite, HIV enfeksiyonu ve diğer hücrel immün yetmezlikli hastalarda suçiçeği aşısı kontrendikedir. Fakat bu hastaların yakın temas edecekleri insanları aşılama primer suçiçeği enfeksiyonundan bu hastaları korumaktadır. Bu hastalara erken agresif

intravenöz asiklovir tedavisinin prognozu etkilediği düşünülmektedir (57). Aynı zamanda aşı programı ile suçiçeği insidansında azalmaya bağlı olarak bu grup hastaların VZV'ye maruziyeti oldukça azalmıştır. CD4+ T-lenfosit değeri %15 ten fazla olan HIV ile enfekte çocuklar ile remisyonda olan ve immunizasyon döneminde kemoterapisi 2 haftalığına kesilebilen veya kemoterapisi sonlanmış olan lösemi ve solid organ tümörü olan hastalarda aşılama progresif varisella görülme oranını azaltmıştır (4).

2.1.8. Tanı

Öncesinde sağlıklı olan çocuklarda suçiçeği veya herpes zoster tanısında labaratuvar değerlendirmesi gerekli görülmemiştir. Ancak breakthrough suçiçeği hastalarında döküntülerin vezikülden ziyade papüler karakterde olması ve ağır suçiçeği olgularının poxvirus enfeksiyonlarına benzer olması nedeni ile virolojik doğrulama gerekebilir (4). Döküntü başlangıcından sonraki ilk 72 saatte lökopeni tipiktir. Sonrasında lenfositoz takip eder. Periferik kan yayması incelendiğinde lenfoblast ve prolenfositler görülebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif-orta düzeyde artış görülür. Komplike olmayan herpes zosterli hastalarda ve nörolojik komplikasyon gelişen suçiçeği hastalarının BOS incelemelerinde hafif lenfositik pleositoz (genellikle 100 hücre/mm³'ün altındadır) ve hafif-orta derecede protein artışı (genellikle 200mg/dl'nin altındadır) mevcutken, glukoz konsantrasyonu sıklıkla normal bulunur. Serebellar komplikasyonu olan suçiçeği hastalarında ensefalit gelişen hastalara göre BOS pleositozu ve protein düzeyindeki artış daha belirgindir (4,21,22). İmmün sistemi baskılanmış yüksek riskli hastalarda suçiçeği veya zonadan şüphelenildiği zaman, antiviral tedaviye erken başlamak için spesifik olarak hastalık tanısını koymak önemlidir. Suçiçeği tanısında kullanılan çeşitli testler mevcuttur (37,47,58).

Direkt floresan antikor testi (DFA): 15-20 dakikada vezikülden alınan kazıntı örneği ile çalışılır, VZV ile HSV ayrımını yapabilir, kültüre göre daha hızlı sonuç verir ve duyarlılığı yüksektir.

Doku kültürü: Vezikül tabanından alınan örneklerden 48-72 saat sonra sonuç vermektedir. VZV ve HSV ayrımını yapabilmektedir. Kesin tanı olmakla birlikte VZV'nin doku kültüründe izole edilmesi zordur ve bu yöntemin 3-7 gün içinde sonuç veriyor olması immün sistemi baskılanmış hastalarda antiviral tedavinin erken başlanmasına olanak sağlamamaktadır.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Veziküler sürüntü, krutlardan alınan kazıntı örnekleri, BOS ve biyopsi materyal örneklerinde iki saatten günlere kadar olan bir sürede çalışılabilir. Bu yöntemle vahşi virus ile aşı virüsü ayırt edilebilir. Oldukça yüksek duyarlılığı mevcuttur.

Tzanck yayması: Vezikülden alınan kazıntı örneğinde multinükleer dev hücrelerin spesifik olmayan boyalarla gösterilmesidir. Bu hücreler zayıf duyarlılığa sahip olup VZV'yi herpes simpleks virus enfeksiyonlarından ayırt etmez.

Serolojik testler: İndirekt floresan antikor testi (İFA), lateks aglütinasyon, enzim immünoassay testi gibi birçok test VZV'ye karşı gelişen antikorların ölçümüne olanak sağlamaktadır. VZV IgG antikorları suçiçeği döküntüleri oluşuktan birkaç gün sonra hemen hemen tüm hastalarda saptanabilir. Primer enfeksiyon sonrası gelişen VZV IgG yanıtı ömür boyu devam eder. VZV IgG antikorlarındaki dört kat ve üzerinde bir artış akut enfeksiyonu desteklemektedir. Aşının tetiklediği immünite için hassasiyeti yeterli değildir (26). VZG IgM antikorlarının test edilmesi klinik tanı için faydalı değildir. Çünkü ticari olarak mevcut yöntemler güvenilir değildir. VZV IgG antikor testleri klinik varisella hikayesi bilinmeyen veya şüpheli olan bireylerin bağışıklık durumunu değerlendirmek için, immün baskılayıcı tedavi alacak olanlarda reaktivasyon riskini değerlendirmek için veya bireyin suçiçeği aşısına ihtiyacı olup olmadığına karar vermek için kullanılabilir (4,21).

2.1.9. Tedavi

Suçiçeği hastaları tipik olarak ateş ve kaşıntılı bir döküntü ile başvururlar. Çoğu zaman kendini sınırlayan bir hastalık olmasından dolayı semptomatik tedavi yeterli olmaktadır. Suçiçeği tedavisi, genel önlemler ve antiviral tedaviyi içermektedir.

2.1.9.1. Genel Önlemler

Suçiçeği tedavisi semptomatiktir. Lezyonlar kaşıntılı ise oral antihistaminikler kullanılabilir. Döküntülerde ciddi soyulma ve sekonder cilt enfeksiyonu gelişimini önlemek için sık banyo yapılmalı ve tırnaklar kısa kesilmelidir. Ateş düşürücü olarak asetaminofen kullanımı önerilmektedir. Aspirin, özellikle çocuklarda Reye sendromu ile ilişkili bulunduğu için kullanılmamaktadır. Ateş düşürücü olarak ibuprofen kullanımının tam olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte GABHS süperenfeksiyon

riskini arttırdığını öne süren çalışmalar olduğundan semptomatik tedavide önerilmemektedir (17).

2.1.9.2. Antiviral Tedavi

Suçiçeği genellikle kendiliğinden iyileşen bir hastalık olmasına rağmen, komplikasyonlar gelişirse yaşamı tehdit edebilir. Antiviral tedaviyi başlama kararı hastanın yaşına, komorbid durumlara ve hastanın klinik bulgularına bağlıdır. Asiklovir ve analogları (valasiklovir, famsiklovir), hem sağlıklı hem de immün sistemi baskılanmış hastalarda primer suçiçeği enfeksiyonu tedavisinde etkilidir (59,60).

Asiklovir, human herpes virüslerin replikasyonunu engelleyen sentetik bir nükleozid analogudur. VZV ile enfekte hücrelerde timidin kinaz ile metabolize edilip trifosfat formuna dönüşerek viral DNA polimeraz üzerinde kompetitif inhibitör şeklinde etki edip, viral DNA sentezinde zincir terminasyonu yaparak sentezi bloke eder. Suçiçeği ve varisella zoster enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antiviral ajandır. Asiklovirin VZV'ye karşı antiviral etkinliği HSV'ye karşı olandan düşüktür. Bu sebeple yüksek dozlarda verilmesi gereklidir. VZV'nin uzun süre asiklovir ile tedavi edilmesi timidin kinaz içermeyen viral mutantların gelişimine neden olup direnç oluşmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış hastalardan, kronik veya tekrarlayan VZV enfeksiyonu nedeniyle verilen asiklovir tedavisi sonrası dirençli suşlar izole edilmektedir. Asiklovire dirençli suşların tedavisinde parenteral foskarnet tedavisi düşünülmelidir (2,21).

Asiklovir vücuttan böbrekler aracılığıyla atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmak gerekmektedir. Asiklovirin baş ağrısı ve gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkileri görülebilmesine rağmen genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. İntravenöz asiklovir uygulamasında geri dönüşlü renal yetmezlik gelişebilir. Bu komplikasyon için hastanın dehidrate olması ve hızlı infüzyon (<1 saat) olarak verilmesi risk faktörleridir. Bu nedenle hastaların yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır (1). Ayrıca obez hastalarda yüksek doz ve toksisiteden kaçınmak için gerçek vücut ağırlığı yerine ideal vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapılmalıdır. ≤12 yaş olan sağlıklı çocuklar için, suçiçeği tipik olarak kendi kendini sınırlandırır ve rutin olarak antiviral tedavi kullanımı yoktur (61,62).

Komplikasyon riski yüksek olan bireylere (örneğin, aşılanmamış ergenler, yetişkinler, hamile kadınlar, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar), semptomların şiddetini

azaltmak ve/veya komplikasyon riskini azaltmak için antiviral tedavi uygulanır. Antiviral tedavi başlanacaksa mümkünse döküntü geliştikten sonraki ilk 24 saat içinde başlanmalıdır (63,64). Bununla birlikte öncesinde sağlıklı olan çocuk, adölesan ve erişkinlerde döküntü başladıktan sonra ilk 24 saat içinde başlanan oral asiklovir tedavisi, semptomları, oluşan toplam yeni lezyon sayısını yaklaşık %25, hastalık süresini ortalama bir gün azaltmaktadır (2,65).

Komplikasyon olmayan bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar ve ergenlerde komplikasyon riskini azaltması (özellikle pnömoni ve cilt enfeksiyonu) nedeni ile oral antiviral tedavi verilmektir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerileriyle uyumlu olarak oral asiklovir tedavisi endikasyonları; ≥ 13 yaş aşısız adölesanlar, orta veya ağır suçiçeği enfeksiyonu açısından riskli immun yetmezliği olan hastalar ve yenidoğanlar (47), uzun süre maruziyet nedeni ile yüksek risk taşıyan ev içi temaslı kişiler, ciddi sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişme riski nedeni ile kronik kutanöz veya pulmoner hastalık öyküsü olanlar, aralıklı oral veya inhale steroid tedavi alanlar, Reye Sendromu açısından yüksek risk taşıyan kronik salisilat tedavisi alan hastalar olarak belirlenmiştir (1,65).

Oral asiklovir tedavisinin etkinliğini değerlendiren çok merkezli bir çalışmada önceden sağlıklı olan 815 çocuğun bir grubuna suçiçeği döküntüsünün ilk gününde asiklovir tedavisi, diğer gruba ise plasebo başlanıp 5 gün devam edilmiştir. Asiklovir ile tedavi edilen çocuklarda plasebo verilen gruptaki çocuklara göre daha az lezyon görülmüştür (ortalama 294'e karşı 347). Asiklovir tedavisinin yeni lezyon gelişimini azalttığı, iyileşmeyi ve krutlanmayı hızlandırdığı görülmüştür. Asiklovir grubunda üçüncü günden sonra yeni lezyonlar oluşmazken, kontrol grubunun %20'si altıncı gün ya da daha sonra yeni lezyonlar geliştirmeye devam etmiştir. Asiklovir verilen grupta 3-4 gün ateş görülürken diğer grubun %20'sinde 4 günden fazla sürmüştür. Ek olarak, asiklovir ile tedavi edilen çocuklar plasebo verilenlere eşdeğer antikor yanıtları geliştirmiştir (59).

Tedaviye döküntülerin başlangıcından sonraki ilk 24 saatte başlanması önerilir. Komplike olmayan suçiçeğinde normal böbrek fonksiyonu olan ≥ 2 yaş hastalar için oral asiklovir 5 gün boyunca günde 4 kez doz başına 20 mg/kg (maksimum doz 800 mg) veya valasikloviri 5 gün boyunca günde 3 kez doz başına 20 mg/kg (maksimum doz 1000 mg) olarak uygulanır. İki yaşın altındaki çocuklar için optimal oral tedavi dozu konusunda fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, bazı merkezler oral asikloviri ≥ 2 yaş

çocuklar için önerilen dozlarla aynı dozda kullanmaktadır. İki yaşından küçük bebeklerde valasiklovirin güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir (66). Asiklovir tedavisinin immün yanıtı zararlı etkisi olmamakta veya daha sonra gelişebilecek zoster riskini arttırmamaktadır (67).

İmmün sistemi baskılanmış hastaların bozulmuş hücresel immüniteye bağlı olarak yaygın suçiçeği enfeksiyonu gelişmesi riski vardır. İmmün sistemi baskılanmış hastalar, altta yatan bir malignite, hematopoetik kök hücre veya solid organ transplantasyonu yapılanlar, konjenital T hücre fonksiyon bozukluğu veya eksikliği olanlar, HIV enfeksiyonu olanlar, 14 günden uzun süre yüksek dozda kortikosteroid tedavisi alan hastalar (prednizon ≥ 20 mg veya ≥ 2 mg /kg, vücut ağırlığı <10 kg olan çocuklar için) veya diğer immünsüpresif tedaviler alan hastalar, neonatal suçiçeği hastalarına asiklovir tedavisi intravenöz olarak başlanmalıdır (67,68). Ayrıca pnömoni, ensefalit, hepatit, trombositopeni gibi ciddi komplikasyon gelişenlerde de asiklovir tedavisi intravenöz olarak başlanmalıdır. İntravenöz asiklovir tedavisi ≥ 1 yaş hastalarda 30 mg/kg/gün üçe bölünmüş dozda ya da 1500 mg/m²/gün üçe bölünmüş dozda ve birer saatlik infüzyon şeklinde verilmesi önerilmektedir. Tedavi süresi 7-10 gündür. Yeni lezyonlar oluşmayana kadar intravenöz tedavi devam eder. Hastalar daha sonra tüm lezyonlar kabuklanana kadar oral tedaviye geçebilir (69). İmmün yetmezliği olan hastalarda viral replikasyon daha uzun sürebildiğinden asiklovir tedavisinin döküntünün başlamasından sonraki ilk 72 saat içinde başlanması viremiyi durdurarak disseminasyonu engellemekte, komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmaktadır (2,21).

Famsiklovir ve valasiklovir nükleozid analogu olup yapısal olarak asiklovire benzer. Oral alım sonrası asiklovirden daha etkili şekilde barsaktan emilir. Erişkinlerde varisella zoster tedavisinde kullanılmaktadır, ancak çocuklarda bu alandaki deneyim sınırlıdır (21).

Asiklovir direncinin geliştiği durumlarda (HIV ile enfekte çocuklarda saptanmış), özellikle immün baskılanmış hastalarda foskarnet tedavisi kullanılabilir. Foskarnet bir pirofosfat analogudur. Herpes virüslerinin [HSV, Sitomegalovirus (CMV), VZV, Epstein Barr virus (EBV) ve Human herpes virüs (HHV 6)] DNA polimerazını, HIV reverse transkriptaz enzimini ve influenza ribonükleik asit (RNA) polimerazını inhibe eder. Etkisini göstermesi için virüs spesifik timidin kinaz gerekmediği için dirençli suşlara etkilidir. Foskarnet, VZV ve HSV enfeksiyonlarında

intravenöz 40 mg/kg/doz sekiz saatte bir 14-21 gün uygulanması yeterlidir. En önemli yan etkisi nefrotoksitesidir, genellikle geri dönüşümlüdür (4,17).

2.1.10. Korunma

VZV bulaşmasını önlemek zordur, çünkü enfekte olmuş kişinin döküntü oluşmadan 24-48 saat öncesine kadar bulaştırıcılığı vardır (4).

2.1.10.1. Aşı

Suçiçeği, aşı ile önlenabilir bir hastalıktır. Suçiçeği aşısı ilk defa 1974 yılında Japonya’da vahşi virüs ile doğal enfeksiyon geçiren “OKA” isminde bir çocukta izole edilmiştir. Virüs aktivitesi düşürülerek OKA suşu içeren canlı zayıflatılmış aşı üretilmiştir. İki tane canlı, zayıflatılmış aşı lisans almıştır; bunlar tek antijen içeren varisella aşısı (VARIVAX, Merck) ve kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeğini birarada içeren kombine aşıdır (ProQuard, Merck). Aşı 0,5 ml subkutan uygulanır (70).

Birçok ülkede VZV’ye karşı rutin aşılama programı uygulanmaktadır. Aşılanmış olgularda hastalık şiddetinin ve suçiçeği ilişkili sağlık bakım hizmetlerinin azaldığı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (71). Ayrıca aşılanmanın sağladığı toplumsal immünite sayesinde 12 aylıktan küçük süt çocukları ile aşılanmamış ve duyarlı erişkinlerde hastalık sıklığı azalmaktadır (72).

Suçiçeği aşısı rutin uygulamada sağlıklı çocuklarda immünitete bakılmaksızın 12-15. aylarda yapılması önerilmektedir (70). Tek doz aşı, hastalığı yaklaşık olarak %80 oranında önlemekte, orta ve ağır şiddetteki hastalık sıklığını ise %95 oranında azaltmaktadır. İki doz aşının tek doz aşıdan daha etkili olduğu ortaya konmuş ve herhangi bir şiddetteki suçiçeği görülme sıklığını %93 oranında azalttığı bildirilmiştir (73).

Ülkemizde 5 yıllık dönemi kapsayan (2008 - 2013) çok merkezli VARICOMP çalışmasında 1939 çocuğun suçiçeği enfeksiyonu nedeniyle hastanede yattığı ve bunların 36 tanesinde breakthrough enfeksiyon olduğu, bu hastaların tek doz ile aşılandığı görülmüştür. Suçiçeği aşısı Ulusal Aşı Programı’na 2013 yılında, 12 aylık infantlara tek doz şeklinde olarak alınmıştır (30). Amerika’da yapılan birçok çalışmada; suçiçeğinden korunmada yüksek antikör titrelerinin gerektiği ve bu titrenin ancak iki doz aşı ile sağlanacağı öne sürülmüştür (70). Bu nedenle aşı ilk doz 12 aylıkken, ikinci

doz 4-6 yaşlarında olmak üzere iki doz olarak önerilmiştir (21,70). Aşının iki dozu arasında süre 12 yaş ve altı çocuklar için en az 3 ay, 12 yaş üstü ergen ve erişkinler için en az 4 hafta olarak önerilmektedir (70). 13 yaşın üzerinde sağlıklı bireylerde immüniteye bakılmaksızın 4-8 hafta arayla iki doz aşı yapılması tavsiye edilmektedir. Sağlık çalışanları, bakımevi çalışanları, immün sistemi baskılanmış hasta ile aynı evde yaşayanlar ve doğurganlık çağındaki kadınlar eğer seronegatif ise aşı mutlaka yapılmalıdır. Ergenlerde ve erişkinlerde tek doz aşı yapılmışsa ikinci dozun yapılması önerilmektedir. İkinci doz aşı duyarlı bireyler arasında salgını önlemek açısından önemlidir (74,75).

Suçiçeği aşısı lösemi, lenfoma, kemik iliği ve lenfatik sistemi etkileyen diğer malign neoplazmların neden olduğu hücresel immün yetmezlikli hastalarda, uzun süre 2mg/kg/gün veya 20mg/gün steroid kullanan immün baskılanmış hastalarda ve gebelerde kontrendikedir. İzole hümmoral immün yetmezlik durumları kontrendikasyon oluşturmaz (4,7,70).

Kemoterapi alan hastalarda tedavi bitiminden bir yıl sonra, hematopoetik kök hücre transplantasyonundan iki yıl sonra, iki haftadan uzun süre yüksek doz steroid kullanan hastalarda tedavi kesildikten bir ay sonra canlı aşılar uygulanabilir. Remisyona giren lösemili çocuklarda aşı uygulaması önerilmektedir. Bu hastaların %5'inde aşı sonrası suçiçeği benzeri döküntü görülmektedir (76). CD4+ T lenfosit oranı %15 veya 750/mm³'ün üzerinde olan HIV ile enfekte çocuklarda üç ay ara ile iki doz aşı güvenle yapılabilir (74). Suçiçeği aşısı KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısı ile aynı anda uygulanmadıysa sonraki 4 hafta içinde uygulanması breakthrough varisella açısından yüksek riskli olduğundan, aralarında en az 4 hafta olmalıdır (4). Aşıya bağlı yan etkiler en sık döküntü (%1-3), ateş ve enjeksiyon bölgesinde oluşan reaksiyonlardır (70).

2.1.10.2. Temas Sonrası Profeksi

Suçiçeği döküntülerin başlamasından önceki 24-48 saat içinde hastalar bulaştırıcı olduğu için duyarlı kişilere VZV geçişini önlemek oldukça zordur. Aktif suçiçeği enfeksiyonu ile karşılaşan, hastalığı geçirebilecek durumda olan kişilere enfeksiyondan koruma amacıyla Varisella zoster immünglobulini (VZIG) veya suçiçeği aşısı uygulanabilir (21).

VZV ile temastan sonraki 3-5 gün içerisinde aktif immünizasyon yapılarak özellikle ev halkı gibi maruziyetin büyük oranda enfeksiyona neden olduğu yerlerde enfeksiyona karşı korunulabilir veya hastalığın şiddeti azaltılabilmektedir (4,77).

Varisellaya maruz kalmış immün sistemi baskılanmış hastalar, gebeler ve yenidoğanlara maruziyetten sonraki 96 saat içinde VZIG intramusküler olarak önerilmektedir. VZIG bulunmadığı durumlarda IVIG bir kez 400mg/kg intravenöz yoldan kullanılabilmektedir (4).

Annelerinde doğumdan beş gün önce ve doğumdan iki gün sonra suçiçeği görülen yenidoğanlara doğumdan hemen sonra tek doz VZIG verilmelidir. Temas öyküsü olan bütün prematürelere, annenin immünite durumuna bakılmaksızın VZIG verilmelidir. Perinatal kazanılan varisella hayatı tehdit edici düzeyde olabileceğinden döküntü ortaya çıktığı anda asiklovir tedavisi (10mg/kg/doz 3 dozda, intravenöz) başlanmalıdır. Antiviral tedaviye erken başlanan neonatal varisellalı çocuklarda prognoz mükemmeldir (57).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Merkez laboratuvarı Mikrobiyoloji bölümünde yapılmıştır. Bu çalışmaya başlanmadan önce T.C. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 30.04.2021 tarih ve 2021/92 nolu karar ile izin alınmıştır.

3.1. Çalışma Grubu

Gaziantep ve Kilis illerinde yaşayan Türk ve yabancı uyruklu 96 kişi araştırmaya dahil edildi. Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Merkez laboratuvarı Mikrobiyoloji bölümüne gelen yaşları 18-70 arası değişen kişilere çalışma hakkında bilgi verilerek izin alındı ve anket formu araştırmacı tarafından dolduruldu. Anket formunda; kişinin yaşı, kişinin cinsiyeti, uyruğu, ikamet edilen il, kardeş sayısı , su çeçığı geçirme veya aşılama öyküsü, kronik hastalık varlığı sorgulandı.Laboratuvara gelen ve araştırmaya katılmak isteyen göüllüler rastgele bir şekilde izinleri alınarak 6 gün süre ile seçilerek kan, nitelikli personel tarafından, aseptik şartlarda toplandı. Örnekler laboratuvardan anabilim dalındaki dondurucuya depolamak amacıyla kan ve serum transfer kutularında transfer edildi.

3.2. Yöntem

Çalışmada Varicella-Zoster ELİSA IgG/IgM (Vircell İspanya) kiti kullanıldı. Tam otomatik ELISA (enzym-linked immunosorbent assay) yöntemiyle ölçümleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında Basic Robotic Immunoassay operator cihazı kullanılarak çalışıldı.

Testin Prensibi:

ELISA yöntemi; test edilen numunedeki antikorların, polistiren yüzeye adsorbe edilmiş antijenlerle reaksiyonu esasına dayanır. Bağlanmamış immünoglobülinler, yıkamayla uzaklaştırılır. Enzim etiketli anti-human globulin, ikinci adımdaki antijen-antikor kompleksine bağlanır. Yeni bir yıkama adımından sonra, bir luminometreden okunabilen parlak bir lüminesans yaratacak olan kemilüminesan substrat solüsyonu yardımıyla bağlanmış konjugat geliştirilir.

Kit Özellikleri:

Tüm reaktifler kullanıma hazır olarak sunulmuştur. Serum dilüenti ve konjugat, tekniğin performansına yardımcı olmak amacıyla renklendirilmiştir. Numuneler için predilüsyon gerekli değildir. Testin çalışması için gerekli olan reaktifler, monodose sunumda yer almaktadır.

Kit İçeriği (IgG için):

1 VIRCLIA® VARICELLA-ZOSTER IgG MONODOSE: 24 monodose içeren 3 reaksiyon kuyucuğu ve aşağıdaki bileşimden oluşan 5 reaktif kuyucuğu:

A, B, C kuyucuğu: reaksiyon kuyucukları; varicella-zoster glycoproteins, Ellen (ATCC VR-1367) suşu ile kaplıdır.

D kuyucuğu: Conjugate: Turuncu; anti-human IgG peroxidase conjugate dilüsyonu ve koruyucu olarak Neolone ve Bronidox içerir.

E kuyucuğu: Serum dilution solution: Mavi; protein stabilizörleri içeren fosfat tamponu ve koruyucu olarak Neolone ve Bronidox içerir.

F kuyucuğu: Calibrator: Berrak; pozitif serum dilüsyonu ve koruyucu olarak Neolone ve Bronidox içerir.

G kuyucuğu: Substrate component B: Berrak; peroksidaz içerir.

H kuyucuğu: Substrate component A: Berrak; luminol içerir.

KİT İÇERİĞİ (IgM için):

1 VIRCLIA® VARICELLA-ZOSTER IgM MONODOSE: 24 monodose içeren 3 reaksiyon kuyucuğu ve aşağıdaki bileşimden oluşan 5 reaktif kuyucuğu:

A, B, C kuyucukları: reaksiyon kuyucukları; varicella-zoster glycoproteins, Ellen (ATCC VR-1367) suşu ile kaplıdır.

D kuyucuğu: Conjugate: Turuncu; anti-human IgM peroxidase conjugate dilüsyonu ve koruyucu olarak Neolone ve Bronidox içerir.

E kuyucuğu: Serum dilution solution: mavi; protein stabilizatörleri, anti-human IgG ve koruyucu olarak Neolone ve Bronidox içeren fosfat tamponu.

F kuyucuğu: Calibrator: Berrak; pozitif serum dilüsyonu ve Neolone ve Bronidox içerir.

G kuyucuğu: Substrate component B: Berrak; peroksidaz içerir.

H kuyucuğu: Substrate component A: Berrak; luminol içerir.

Numunelerin Toplanması ve İşlenmesi: Kan, nitelikli personel tarafından aseptik olarak toplandı. aseptik tekniklerin kullanılması numunenin bütünlüğünü koruldu. numuneler toplandıktan sonra donduruldu (-20°C). Numuneler tekrar tekrar dondurulup/çözülmedi. Hiperlipidemik, hemolizli veya kontamine numuneleri kullanılmadı. Partikül içeren numuneler, santrifüjlenerek temizlendi.

Test Prosedürü:

- 1-Kişilerden steril şartlarda 5 ml venöz kan alındı .
- 2-Örnekler, 4000 devir/dakika hızla, 5 dakika santrifüjlenerek serumlarına ayrıldı ve 1.5 ml'lik ependorf tüplere aktarılarak çalışana kadar -20 °C'deki dondurularak kaldırıldı.
- 3-Yeterli örnek toplandığında -20°C'de muhafaza edilen olan serum numuneleri test edilmesi amacıyla çıkartıldı..
- 4- Oda sıcaklığına gelmesi için 1-2 saat beklendi sonra vortekslendi ve cihaza konulması amacıyla uygun tüplere aktarıldı.
- 5- Saklanan serumlarda VZV'a spesifik IgG ve Ig M antikor düzeyleri, Üretici firmanın önerileri doğrultusunda testler çalışıldı.
- 6- Sonuçlar değerlendirildi ve yorumlandı.

Cihazın Test Prosedürü:

1. VIRCLIA® WASHING SOLUTION (talimatlara göre dilüe edilen) kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi (yaklaşık 1 saat).

1. İnkübatörü/su banyosunu $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlandı.
2. VIRCLIA® WASHING SOLUTION'ı (talimatlara göre dilüe edilen) kullanımdan önce oda sıcaklığına getirildi (yaklaşık 1 saat).
3. Monodozları paketten çıkartıldı ve kullanmadan önce oda sıcaklığına ulaşmasını sağlandı (yaklaşık 20 dk). Kullanılacak monodose sayısını belirlendi (test edilecek her numune için bir tane).
4. Stripleri, çerçeveye yerleştirildi. Temiz bir pipet yardımıyla, E pozisyonundaki kuyucuğun folyosunu delindi (referans için çerçevenin sol tarafına bakıldı), 100 µl reaktif (sample diluent) çekildi ve B konumundaki beyaz kuyucuğa pipetlendi. B pozisyonundaki beyaz kuyucuğa 5 µl numune eklendi. Bir pipet yardımı ile homojen bir şekilde karıştırıldı. Temiz bir pipet yardımı ile, F pozisyonundaki kuyucuğun folyosunu delindi, 100 µl reaktif (calibrator) çekildi ve A pozisyonundaki beyaz kuyucuğa pipetlendi. Yeni bir temiz pipet ucu ile E kuyucuğundan 80 µl reaktif çekildi ve C pozisyonundaki beyaz kuyucuğa eklendi, ardından F kuyucuğundan 20 µl reaktif çekildi ve C pozisyonundaki beyaz kuyucuğa ilave edildi. Bir pipet yardımıyla homojen olacak şekilde karıştırıldı.
5. $37-1^{\circ}\text{C}$ 'de 20 dk inkübe edildi.
6. A,B,C kuyucuklarından sıvıyı aspire edildi ve her kuyucuğu, 0.3 ml VIRCLIA® WASHING SOLUTION (talimatlara göre dilüe edilen) 5 kez yıkandı. Kalan sıvıları boşaltıldı.
7. A, B, C kuyularının her birine derhal 50 µl of VIRCLIA® WASHING SOLUTION (talimatlara göre dilüe edilmiş olan) ilave edildi.
8. Yeni bir temiz pipet ucu ile H pozisyonundaki kuyucuğun folyosunu delindi, 50 µl reaktif (conjugate) çekildi ve A pozisyonundaki beyaz kuyucuğa pipetlendi. Bu adımı B ve C kuyucukları için de tekrarlandı.
9. $37-1^{\circ}\text{C}$ 'de 20 dk inkübe edildi.

10. A,B,C kuyucuklarından sıvıyı aspire edildi ve kuyucuk başına 0.3 ml VIRCLIA® WASHING SOLUTION (talimatlara göre dilüe edilen) ile beş kez yıkandı. Kalan sıvıları boşaltıldı.

11. Yeni bir temiz pipet ucu ile H pozisyonundaki kuyucuğun foyosunu delindi, 50 µl reaktif (substrate component A) çekildi ve A pozisyonundaki beyaz kuyucuğa pipetlendi. Bu adımı B ve C kuyucukları için de tekrarlandı.

12. Yeni bir temiz pipet ucu ile G pozisyonundaki kuyucuğun folyosunu delindi, 50 µl reaktif (substrate component B) çekildi ve A pozisyonundaki beyaz kuyucuğa pipetlendi. Bu adımı B ve C kuyucukları için de tekrarlandı. Mikro titre plak çalkalayıcısı ile ya da plağın yanlarına hafifçe vurarak, 10 saniye karıştırıldı.

13. 37°C’de 5 dk inkübe edildi.

14. Luninometre yardımıyla A,B,C kuyucuklarındaki rölatif lüminisans ünitesini (RLU) ölçüldü.



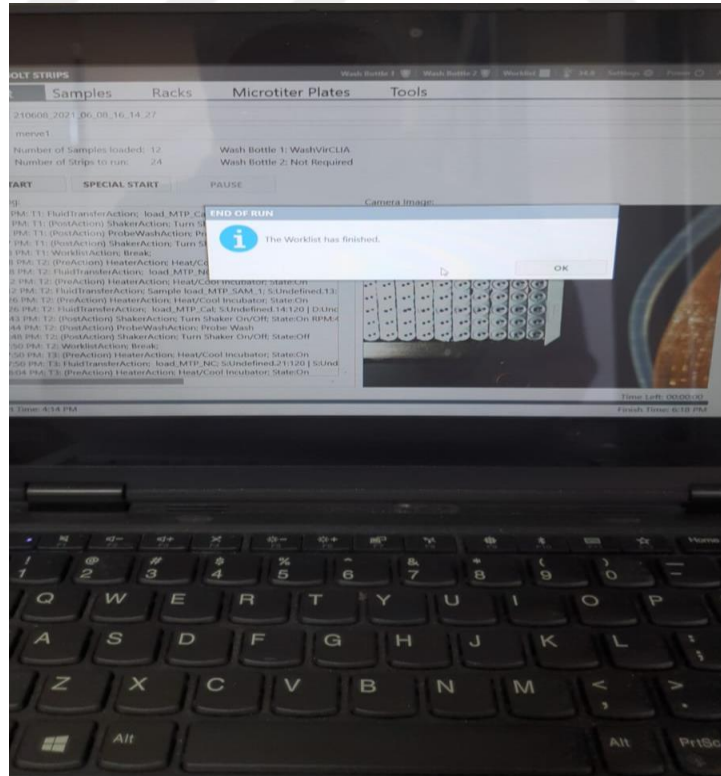
Şekil 1. VirClia cihazı ve yıkama solüsyonu



Şekil 2. Serum örneklerinin yerleştirilmesi



Şekil 3. Kitlerin yerleştirilmesi



Şekil 4. Çalışmanın sona ermesi.

Araştırmada Kullanılan Bağımlı Deęiřkenler

-Varicella Zoster IgG pozitifliği

Araştırmada Kullanılan Bağımsız Deęiřkenler

Anket formunda; kişinin yaşı, kişinin cinsiyeti, uyruğu, ikamet edilen il, kardeş sayısı , su eięi geçirme veya aşılanma öyküsü, kronik hastalık varlığı sorgulandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede veriler bilgisayarda SPSS (Statistical package for the social science) 21.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak yüzdelik dağılımlar verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 96 kişi dahil edilmiş olup bunların 47'si (%48.96) kadın, 49'u (%51.04) erkekti (Tablo 1).

Tablo 1. Cinsiyete göre dağılım

Kadın		Erkek	
n	%	n	%
47	48.96	49	51.04

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden 27'si (%28.1) 18-24, 21'i (%21.9) 40-49, 18'i (%18.8) 25-34, 18'i (%18.8) 35-44 yaş arasında iken 30'u da (%31.3) 45 yaş ve üzerinde idi (Tablo 2).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre dağılım

		n	%
Yaş	18-24	27	28.1
	25-34	21	21.9
	35-44	18	18.8
	45 ve üzeri	30	31.3
	Toplam	96	100.0

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden 69'u (%71.9) suçîçeğı geçirmiş veya aşîlanmış iken 27'si ise (%28.1) suçîçeğı geçirmemiş veya aşîlanmamıştı (Tablo 3).

Tablo 3. Suçîçeğı geçirme veya aşîlanma durumuna göre dağılım

		n	%
Suçîçeğı Geçirme veya Aşîlanma Durumu	Su çîçeğı geçiren veya aşîlanan	69	71.9
	Su çîçeğı geçirmeyen veya aşî olmayan	27	28.1
	Toplam	96	100.0

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden 26'sının (%27.1) kronik hastalığı var iken 70'inin (%72.9) ise yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Kronik hastalık olup olmama durumuna göre dağılım.

		n	%
Kronik Hastalık	Evet	26	27.1
	Hayır	70	72.9
	Toplam	96	100.0

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden 48'i (%50.0) Türk, 48'i (%50.0) yabancı uyrukludur (Tablo 5). Katılımcılardaki kronik hastalıklar arasında kalp hastalığı, romatizma, karaciğer ve dalak büyümesi, damar tıkanıklığı, lösemi, hipertiroidi, diyabet, tansiyon, kalp hastalığı, Meme kanseri, kronik karaciğer hastalığı gibi hastalıklar yer almaktadır.

Tablo 5. Uyruğa ve göre dağılım

		n	%
Uyruk	Türk	48	50.0
	Yabancı uyruklu	48	50.0
	Toplam	96	100.0

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden 48'i (%50.0) Gaziantep'te, 48'i (%50.0) Kilis'te ikamet etmektedir. Kiliste ikamet edenlerin tamamı yabancı uyrukludur (Tablo 6).

Tablo 6. İkamet edilen ile göre dağılım

		n	%
İkamet Edilen İl	Gaziantep (Türk)	48	50.0
	Kilis (yabancı uyruklu)	48	50.0
	Toplam	96	100.0

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden 80'inin (%83.3) 4 ve daha fazla sayıda kardeşi varken 13'ünün (%13.5) 1-3 kardeşi vardı. Katılımcılardan üçünün (%3.1) ise hiç kardeşi yoktu (Tablo 7).

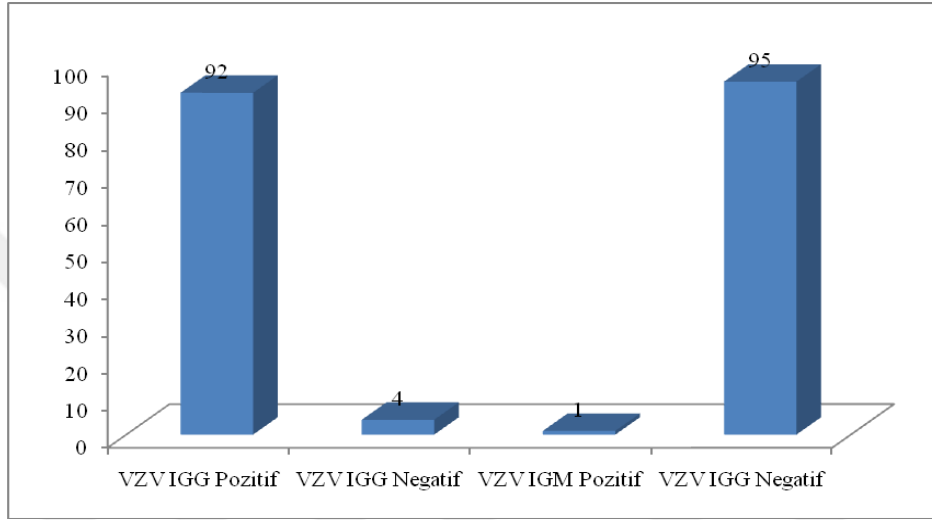
Tablo 7. Kardeş sayısına göre dağılım

		n	%
Kardeş Sayısı	Hiç Kardeşi olmayan	3	3.1
	1-3 Kardeş	13	13.5
	4 ve üzeri kardeş	80	83.3
	Toplam	96	100.0

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden 92'si (%95.8) VZV IgG pozitif, 4'ü (%4.2) VZV IgG negatif, 1'i (%1.0) VZV IgM pozitif, 95'i (%99.0) VZV IgM negatifti (Tablo 8).

Tablo 8. VZV IgG ve IgM sonuçları

VZV IgG				VZV IgM			
Pozitif		Negatif		Pozitif		Negatif	
n	%	n	%	n	%	n	%
92	95.8	4	4.2	1	1.04	95	98.96

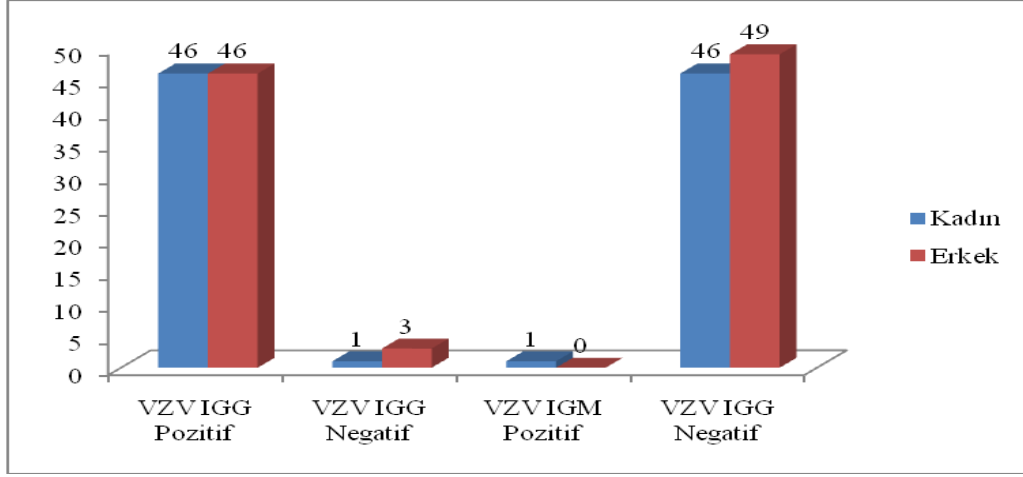


Şekil 5. VZV IgG ve IgM sonuçları

Cinsiyete göre VZV IgG ve IgM sonuçlarının farklılaşıp farklılaşmadığını tespit etmek için yapılan ki-kare analizi sonucunda VZV IgG pozitifliğinin kadınlarda (% 97.9) erkeklere (%93.9) göre daha fazla olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$). VZV IgM pozitif saptanan 1 hastanın ise kadın olduğu görülmüştür (Tablo 9). Bu pozitiflik meme kanseri hastasında saptanmış olup tıbbi rekorlarını incellenip yanlış pozitiflik olmasını düşünülmüştür.

Tablo 9. Cinsiyete göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Cinsiyet	VZV IgG ($p = 0.328$)		VZV IgM ($p = 0.305$)	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Kadın	46 (97.9)	1 (2.1)	1 (2.1)	46 (97.9)
Erkek	46 (93.9)	3 (6.1)	0 (0.0)	49 (100.0)
Toplam	92 (95.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	95 (99.0)

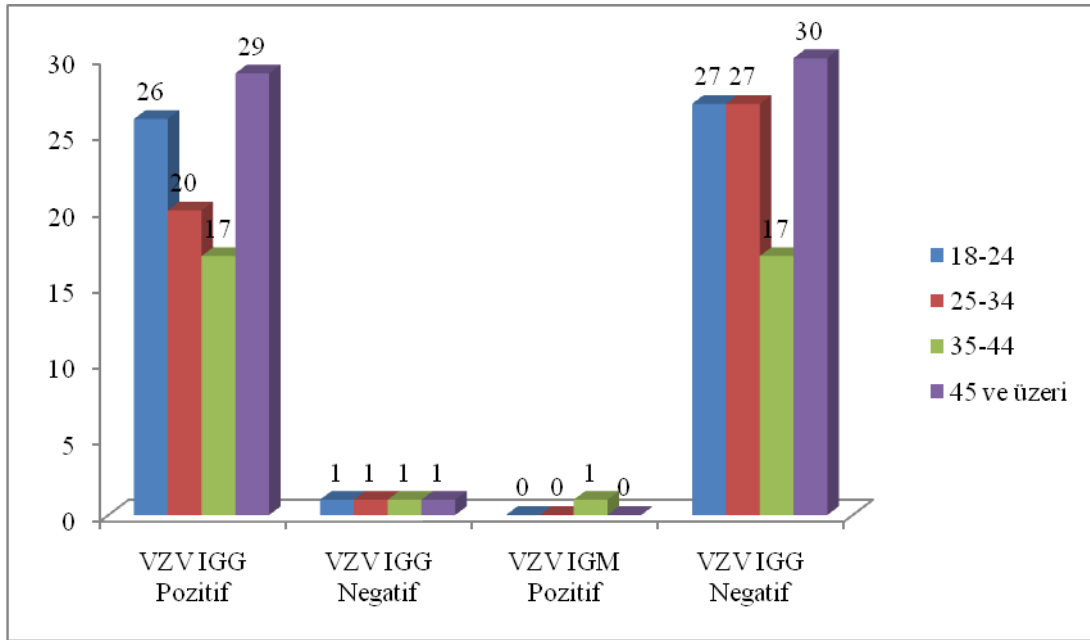


Şekil 6. Cinsiyete göre VZV IgG ve IgM sonuçları

18-24 arasında olanların 26'sı (%96.3) pozitif, 1'i (%3.7) negatif; 25-34 arasında olanların 20'si (%95.2) pozitif, 1'i (%4.8) negatif; 35-44 arasında olanların 17'si (%94.4) pozitif, 1'i (%5.6) negatif; 45 ve üzeri olanların 29'u (%96.7) pozitif, 1'i (%3.3) negatifti. VZV IgG ve VZV Ig M pozitifliğinin yaşa göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel açıdan önemli fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Yaşa göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Yaş	VZV IgG (p = 0.982)		VZV IgM (p = 0.223)	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
18-24	26 (96.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	27 (100.0)
25-34	20 (95.2)	1 (4.8)	0 (0.0)	21 (100.0)
35-44	17 (94.4)	1 (5.6)	1 (5.6)	17 (94.4)
45 ve üzeri	29 (96.7)	1 (3.3)	0 (0.0)	30 (100.0)
Toplam	92 (95.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	95 (99.0)

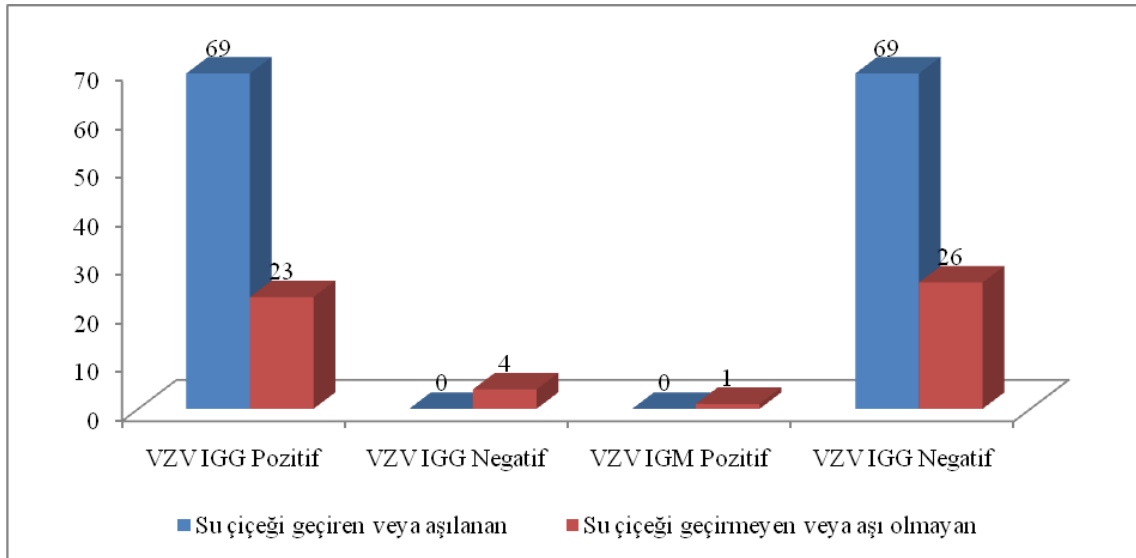


Şekil 7. Yaşa göre VZV IgG ve IgM sonuçları

VZV IgG sonuçları incelendiğinde, suçiçeği geçirme veya aşılama durumu olanların tamamı (n = 69; %100) pozitif iken suçiçeği geçirmeyen veya aşısı olmayanların ise 23'ü (%85.2) pozitif, 4'ü (%14.8) ise negatifti. Pozitif sonuçlar asemptomatik enfeksiyon geçirme olasılığını göstermektedir. VZV IgM açısından değerlendirildiğinde ise Suçiçeği geçirme veya aşılama durumu olanların tamamı (%100.0) negatif, Suçiçeği geçirme veya aşılama durumu olmayanlar 1'i (%3.7) pozitif, 26'sı (%96.3) negatifti. VZV IgG pozitifliğinin suçiçeği geçirme veya aşılama arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan önemli fark olduğu görüldü (p = 0.001). VZV IgM pozitifliğinin Suçiçeği geçirme veya aşılama arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan önemli fark olmadığı görüldü (p = 0.108), (Tablo 11).

Tablo 11. Suçiçeği geçirme veya aşılama durumuna göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Suçiçeği geçirme veya aşılama	VZV IgG (p = 0.001)		VZV IgM (p = 0.108)	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Suçiçeği geçiren veya aşılama	69 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (100.0)
Suçiçeği geçirmeyen veya aşı olmayan	23 (85.2)	4 (14.8)	1 (3.7)	26 (96.3)
Toplam	92 (95.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	95 (99.0)

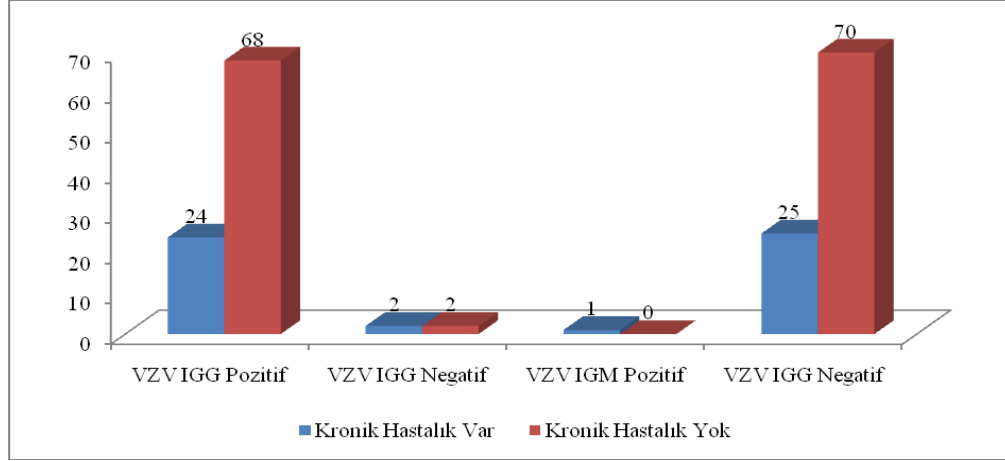


Şekil 8. Suçiçeği geçirme veya aşılama durumuna göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden VZV Ig G açısından kronik hastalığı olanların 24'ü (%92.3) pozitif 2'i (%7.7) negative, kronik hastalığı olmayanların 68'i (%97.1) pozitif, 2'si (%2.9) negatifti. VZV Ig M açısından Kronik Hastalığı olanların 1'i (%3.8) pozitif 25'i (%96.2) negatif, Kronik Hastalığı olmayanların 70'i (%100.0) negatifti. VZV IgM, IgG pozitifliği ve kronik hastalık olma arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan önemli fark olmadığını görüldü [VZV IgG ($p = 0.292$) , VZV IgM ($p = 0.099$], (Tablo 12). Kronik hastalıklar arasında kalp hastalığı, romatizma, karaciğer ve dalak büyümesi, damar tıkanıklığı, lösemi, hipertiroidi, diyabet, tansiyon, kalp hastalığı, Meme kanseri, kronik karaciğer hastalığı gibi hastalıklar yer almaktadır.

Tablo 12. Kronik hastalık olup olmama durumuna göre VZV IgG ve IgM sonuçları.

Kronik Hastalık	VZV IgG ($p = 0.292$)		VZV IgM ($p = 0.099$)	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Var	24 (92.3)	2 (7.7)	1 (3.8)	25 (96.2)
Yok	68 (97.1)	2 (2.9)	0 (0.0)	70 (100.0)
Toplam	92 (95.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	95 (99.0)

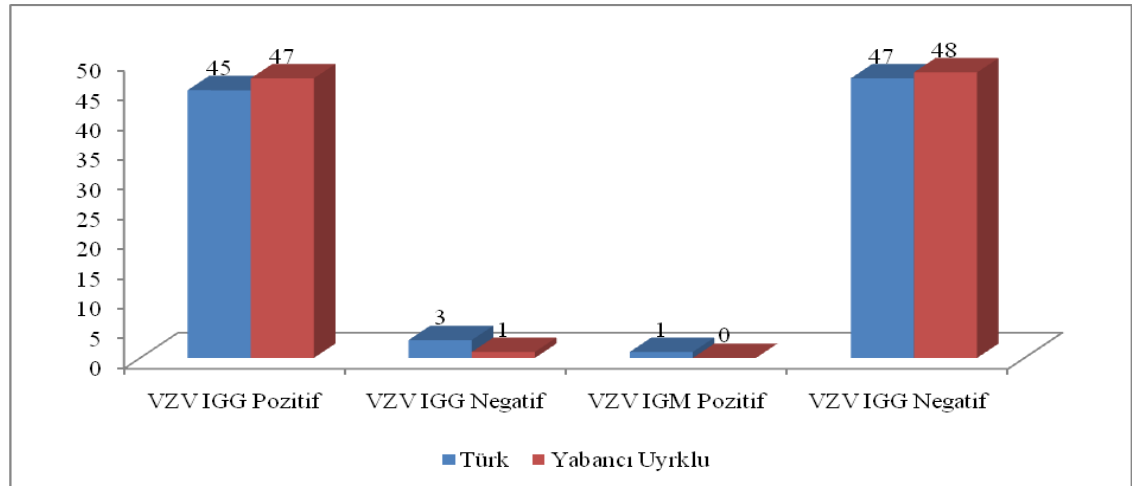


Şekil 9. Kronik hastalık olup olmama durumuna göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden VZV Ig G açısından Türk olanların 45'i (%93.8) pozitif 3'ü (%6.3) negatif, yabancı uyruklu olanların 47'si (%97.9) pozitif 1'i (%2.1) negatif olup gruplar arasında fark anlamlı düzeyde değildir ($p>0.05$). VZV Ig M açısından Türk olanların 1'i (%2.1) pozitif 47'si (%97.9) negatif, yabancı uyruklu olanların ise tamamı ($n = 48$; %100.0) negatif saptanmış olup gruplar arasında fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Uyuğa göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Uyruk	VZV IgG ($p = 0.307$)		VZV IgM ($p = 0.315$)	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Türk	45 (93.8)	3 (6.3)	1 (2.1)	47 (97.9)
Yabancı uyruklu	47 (97.9)	1 (2.1)	0 (0.0)	48 (100.0)
Toplam	92 (95.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	95 (99.0)

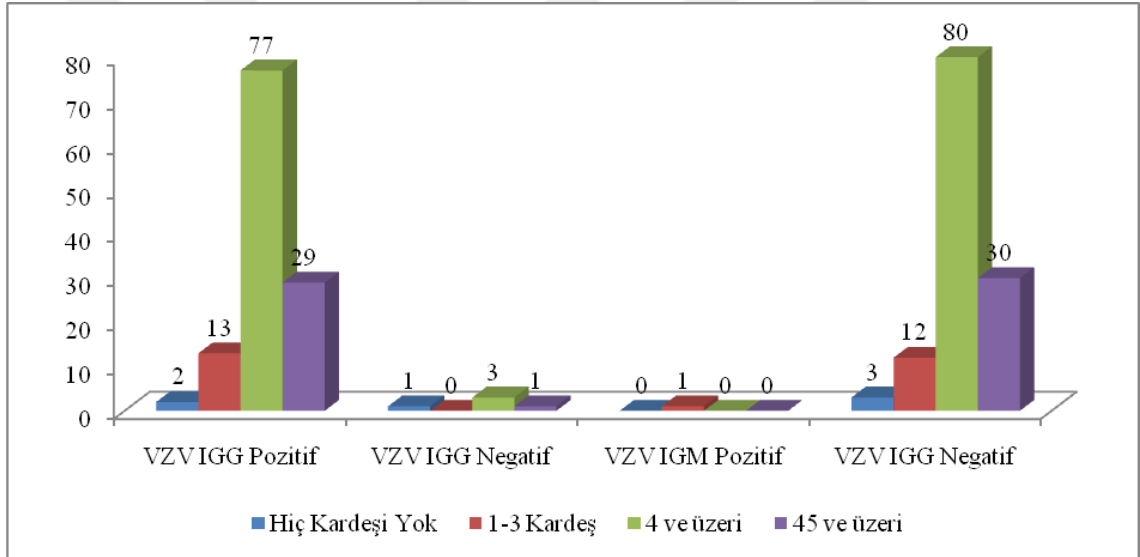


Şekil 10. Uyuğa göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Kardeş sayısına göre sonuçların dağılımı incelendiğinde hiç kardeşi olmayanların %66.7'si, 1-3 kardeşi olanların tamamı (n = 13; %100), 4 ve üzeri kardeşi olanların %96.3'ü VZV IgG pozitif iken 1-3 kardeşi olan 1 kişi VZV IgM pozitifdir (Tablo 14).

Tablo 14. Kardeş sayısına göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Kardeş Sayısı	VZV IgG		VZV IgM	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Hiç Kardeşi Yok	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (100.0)
1-3 Kardeş	13 (100.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	12 (92.3)
4 ve üzeri	77 (96.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	80 (100.0)
Toplam	92 (95.8)	4 (4.2)	1 (1.0)	95 (99.0)

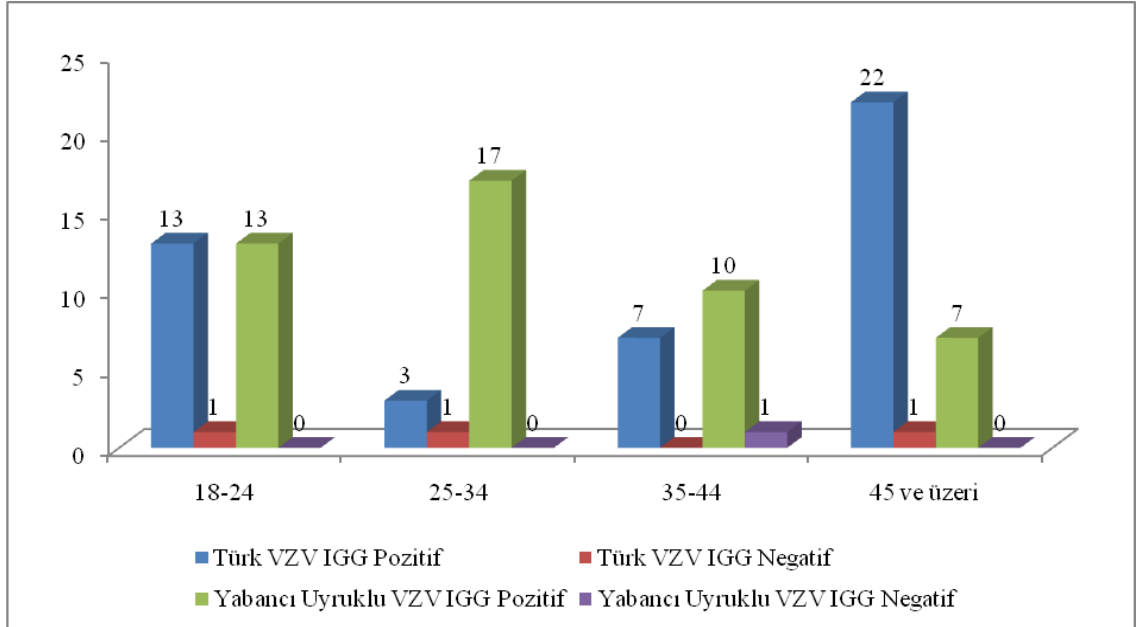


Şekil 11. Kardeş sayısına göre VZV IgG ve IgM sonuçları

Türk ve yabancı uyruklularda yaşa göre VZV IgG sonuçları açısından farklılık olup olmadığını tespit etmek için yapılan ki-kare analizi sonucunda 18-24 yaş arasındaki Türk hastalarda VZV IgG pozitiflik oranı %92.9, yabancı uyruklularda %100; 25-34 yaş arasındaki Türk hastalarda %75, yabancı uyruklularda %100; 35-44 yaş arasındaki Türk hastalarda %100, yabancı uyruklularda %90.9; 45 yaş ve üzerindeki Türk hastalar %95.7; yabancı uyruklularda %100 olup her iki grupta da yaşa göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Türk ve yabancı uyruklularda yaşa göre VZV IgG sonuçlarının karşılaştırılması

			Türk		P	Yabancı Uyruklu		p
			VZV IgG			VZV IgG		
			Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	
Yaş	18-24	n	13	1	.387	13	0	.329
		%	92,9	7,1		100	0	
	25-34	n	3	1		17	0	
		%	75,0	25,0		100	0	
	35-44	n	7	0		10	1	
		%	100,0	,0		90.9	9.1	
	45 ve üzeri	n	22	1		7	0	
		%	95,7	4,3		100	0	
Toplam		n	45	3	47	1		
		%	93,8	6,3	97.9	2.1		



Şekil 12. Türk ve yabancı uyruklularda yaşa göre VZV IgG sonuçları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Suçiçeği dünyada genel olarak bir çocukluk yaş grubu enfeksiyonu olmakla beraber görüldüğü yaş gruplarının dağılımı, iklime göre farklılık arz etmektedir. Ilıman iklim kuşağındaki olguların yaklaşık %90'ı 15 yaş altındaki bireylerden oluşmaktadır. Hastalık en yaygın olarak 1-9 yaş arasında görülmekte olup erişkin bireylerin %95-99'u suçiçeğine karşı bağışıktır. Hastalık çoğunlukla kış ve ilkbahar aylarında görülmektedir. Sıcak iklim kuşağında görülme yaşı daha ileri kaymaktadır (1).

Suçiçeği yaşlı birelerde, adölesanlarda, erişkinlerde, immünsupresif kişilerde ve gebelerde daha ağır seyredebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde populusyonda mortalite oranı yaklaşık milyonda 0.3-0.5 arasında değişmektedir. Suçiçeği geçiren hastalarda genel vaka bazlı mortalite oranı ise 2-4/100.000 olarak bildirilmektedir. Erişkin bireylerde mortalite 23-29 kat daha fazla iken ,infantlarda ise 4 kat fazla görülmektedir. Tüm yaş gruplarına bakıldığında hastaneye yatış 1000 vakada 2.2-4.7 arasında değişmektedir (1).

Yukarıda da ifade edildiği üzere çocukluk döneminin en yaygın enfeksiyonları arasında yer alan suçiçeği, klinik seyri içerisinde 7-10 gün içerisinde kendi kendine düzelmektedir. Fakat bilhassa yaştaki artışa bağılı olarak daha sık oranda görülen komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir (3). Bu sebepten ötürü de toplumdaki yaygınlığının bilinmesi önemlidir. Gaziantep ve Kilis illerindeki VZV seroprevalansının belirlenmesi amacıyla yaptığımız çalışmada, katılımcılarda VZV pozitiflik oranının hastaların çeşitli özelliklerine göre farklılaşıp farklılaşmadığı da incelenmiştir.

Çalışmamızda VZV IgG seropozitiflik oranı %95.8 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda VZV seropozitifliğinin toplumda yaygın olduğu bildirilmiştir. Hekimoğlu ve ark (78) tarafından Türkiye'de yapılan çalışmada VZV seroprevalansı %92.8 olarak saptanmıştır. Choi ve ark (79) tarafından Güney Kore'de gerçekleştirilen çalışmada VZV IgG pozitiflik oranının %87.6 olduğu bildirilmiştir. Barah (80) tarafından Suriye'de üniversite öğrencileri üzerinde gerçekleştirilen çalışmada VZV pozitifliği %91 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Suriye vatandaşlarında %97.9 saptanmıştır.

Çalışmamızda VZV IgG pozitifliğinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Suçiçeği üzerine gerçekleştirilen çalışmalar incelendiğinde suçiçeğinin görülme oranının kadın ve erkeklerde birbirine yakın olduğu, cinsiyete göre pozitiflik açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (18,81). Migasena ve ark (82) tarafından Tayland'da yapılan çalışmada cinsiyete göre VZV pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalık ve ark. (83) tarafından tıp fakültesi öğrencileri üzerinde gerçekleştirilen çalışmada kadınlarda suçiçeği pozitifliğinin (%71.3) erkeklere göre (%28.7) daha yüksek olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı bildirilmiştir. Köse ve ark (84) tarafından İzmir'de gerçekleştirilen popülasyon tabanlı çalışmada erkeklerde VZV seropozitifliğinin kadınlara göre daha yüksek olduğu, ancak gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Kurugöl ve ark (85) tarafından Kıbrıs'taki Türk popülasyonu üzerinde gerçekleştirilen çalışmada cinsiyete göre VZV seropozitifliğinde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada 18-24, 25-34, 35-44 ve 45 yaş ve üzerindeki bireylerde VZV IgG pozitifliğinin birbirine oldukça yakın olduğu ve yaşa göre gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Yetişkinlerde suçiçeği geçirmediğini belirtenlerin yaklaşık %70-80'inin antikor taşıdıkları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (86,87). Hastalığın geçirilmesi ile koruyucu immunité gelişmektedir. Ancak seyrek olmakla birlikte ikinci kez suçiçeği geçirilebileceği de bilinmelidir (86). Köse ve ark (84) yapmış oldukları çalışmada 20-29 ve 40 yaş üzeri bireylerde VZV seropozitifliğinin daha yüksek olduğunu, ancak yaşa göre anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Krawi ve ark (88) tarafından Suriye'de yapılan çalışmada VZV seropozitifliğinin yaşla birlikte anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir. Wang ve ark (89) tarafından yapılan bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışması sonucunda VZV seropozitifliğinin yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Hekimoğlu ve ark (78) yapmış oldukları çalışmada 2-9 yaş grubu hariç diğer yaş gruplarında seropozitifliğin %90'ın üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu sonuçlara karşın Allami ve Mohammadi (90) tarafından İran'da yapılan çalışmada bizim çalışmamızda elde edilen sonuç ile paralellik arz edecek şekilde VZV seropozitifliği ile yaş arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.

Mevcut çalışmada suçiçeği geçiren ya da aşısı olanların tamamı ($n = 69$; %100) VZV IgG pozitif iken suçiçeği geçirmeyen ya da aşısı olmayanların 23'ü (%85.2) pozitif, 4'ü

(%14.8) ise negatifti. VZV IgM açısından değerlendirildiğinde ise suçiçeği geçiren ya da aşısı olanların tamamı (n = 69; %100) negatif, suçiçeği geçirmeyen ya da aşısı olmayanların 1'i (%3.7) pozitif. Bu pozitif hastanın meme kanseri tanılı bir hasta olduğu saptanmış olup tıbbi kayıtları incelenmiş ve yanlış pozitiflik olabileceği düşünülmektedir. VZV IgG pozitifliğinin suçiçeği geçirme veya aşılama arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan önemli fark olduğu görüldü. Suçiçeği, aşı ile önlenabilir bir hastalıktır. VZV'ye karşı çoğu ülkede aşılama uygulanmakta olup aşılanan bireylerde hastalık şiddetinin ve suçiçeğiyle ilişkili sağlık bakım hizmetlerinde azalma olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (71). Migasena ve ark (82) yapmış oldukları çalışmada tüm katılımcılar arasında VZV seropozitifliğinin %61.4, suçiçeği geçirenlerde ise %92.9 olduğunu bildirmiştir. Krawi ve ark. (88) yapmış oldukları çalışmadan elde edilen sonuçları göz önünde bulundurarak aşılamanın önemine vurgu yapmışlar ve VZV aşısının aşı programına dahil edilmesi gerektiği önerisinde bulunmuşlardır.

Mevcut çalışma sonucunda Türk olanların %93.8'inde, yabancı uyrukluların ise %97.9'unda VZV IgG pozitifliği saptanmıştır. Suçiçeği dünya genelinde yaygın olan hastalıklardan birisi olmakla beraber tropikal bölgelerde erişkin popülasyonda görülme sıklığı diğer bölgelere göre daha düşüktür. Suçiçeği her mevsim görülebilen bir hastalıktır. Bununla birlikte yıllık epidemiler genellikle kış sonu ve bahar aylarında yaşanır. İnsandan insana veziküllere doğrudan temas, damlacık enfeksiyonu hava yolu ile bulaşarak epidemilere yol açar (91).

Çalışmamız sonucunda Kilis'te ikamet edenlerin %97.9'unda, Gaziantep'te ikamet edenlerin ise %93.8'inde VZV IgG pozitifliği saptanmış olup ikamet edilen yere göre anlamlı fark olmadığı görüldü. Köse ve ark (86) tarafından yapılan çalışmada kentsel alanlarda ikamet edenlerde VZV seropozitifliğinin kırsal alanlarda ikamet edenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Mevcut çalışmada hiç kardeşi olmayanların %66.7'si, 1-3 kardeşi olanların tamamı (n = 13; %100), 4 ve üzeri kardeşi olanların %96.3'ü VZV IgG pozitif iken 1-3 kardeşi olan 1 kişi VZV IgM pozitif saptandı. Köse ve ark (85) yapmış oldukları çalışmada büyük ailelerde VZV pozitifliğinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hekimoğlu ve ark (78) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde ailedeki birey sayısı arttıkça VZV seropozitifliğinin de arttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları, suçiçeğinin cinsiyet veya yaştan bağımsız olarak genel popülasyonu etkileyen bir hastalık olduğunu göstermiştir. tüm yaş gruplarında yüksek seropozitiflik oranı bulunmuştur. Nispeten küçük örneklem hacmi nedeniyle, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktır. Aynı zamanda suçiçeği aşısının rutin aşılama programına alınmasından sonra aşı kapsamının ve etkinliğinin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Heininger U, Seward JF. Varicella. Lancet 2006; 368: 1365-1376.
2. Kara, A. Varisella Zoster Virüs Enfeksiyonlarında Asiklovir Kullanımı. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 2007;1:162-166.
3. Lungu O, Annunziato PW, Gershon A, Staugaitis SM, Josefson D, LaRussa P, and Silverstein SJ. Reactivated and latent varicella-zoster virus in human dorsal root ganglia. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995;92(24), 10980-10984.
4. LaRussa, P.S.,Marin, M. Varicella-Zoster Virus Infections. R. M. Kliegman, B. F. Stanton, J. W. S. GemeIII, N. F. Schor & R. E. Behrman (Ed.). Nelson Textbook of Pediatrics (19. bs.), 2011.(sayyfa no eklenecek??)
5. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. Ann Intern Med 1988;108:221.
6. Cohen, J.I. Varicella-zoster virus. The virus. Infect Dis Clin North Am, 1996;10(3):457- 468.
7. Cohen JI, Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in varicella-zoster virus infection. Ann Intern Med 1999; 130:922.
8. Gershon AA. Varicella zoster virus, In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1769-1777.
9. Kleinschmidt- DeMaster BK, Gilden DH. Varicella virus infections of the nervous system:Clinical and pathologic correlates. Arc Pathol Lab Med 2001; 125:770-80.
10. 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; 5:445-8.
11. Weller TH. Varicella and herpes zoster: a perspective and overview. J Infect Dis 1992; 166 Suppl 1: S1-S6.
12. Arvin Am. Immune responses to varicella zoster virus. Infect Dis Clin North Am 1996; 10:529-70.
13. 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.
14. Arvin AM. Varicella zoster virus: molecular virology and virus-host interactions. Curr Opin Microbiol 2001; 4:442-9.

15. White CJ, Kuter BJ, Ngai A et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of pretection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:19-23.
16. Drwal-Klein LA, O'Donovan CA. Varicella in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1993; 27:938-49.
17. Long, S. S., & Pickering, L. K. (1997). Prober CG (Eds.) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*.
18. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ*. 2001;323(7321):1091-3.
19. Dinleyici, E. C., Kurugol, Z., Turel, O., Hatipoglu, N., Devrim, I., Agin, H., and Akarsu, S. The epidemiology and economic impact of varicella-related hospitalizations in Turkey from 2008 to 2010: a nationwide survey during the pre-vaccine era (VARICOMP study). *Eur J Pediatr* 2012; 171:817-825.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü. Su çiçeği aşısı eğitim toplantısı. Erişim Tarihi: 18.02.2013. Erişim: <http://www.istanbulhalksagligi.gov.tr/duyuru/sucicegi-asisi-egitim-toplantisi/99>.
21. Arvin A.M. Varicella-Zoster Virus. Sarah S. Long, Larry K. Pickering & Charles G. Prober (Ed.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (4. bs., s. 1035-1044), 2012.
22. Kanra G, Kara A. Varisella zoster virüs enfeksiyonları. *Çocuk Sağ lıg ı ve Hastalıkları Dergisi*, 2002;45(3):260-274.
23. LaRussa, P. Clinical manifestations of varicella. A. M. Arvin & A. A. Gershon (Ed.). *Varicella-Zoster Virus Virology and Clinical Management*, 2000, s. 206-219).
24. World Health Organization. Systematic review of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella vaccines. April 2014. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/.
25. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, & Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137:e20153741.
26. Çandır MO. Suçiçeği Komplikasyonları (Sağlıklı Çocuklarda Suçiçeği Komplikasyonları ve Toplumsal Sıklığı ve Mali Yüğü) (İmmün bozukluğu olan hastalarda suçiçeği klinik gidişi ve mali yüğü). *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2010.
27. Chaves SS, Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, & Seward JF. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S127.

28. Weinmann S, Chun C, Mullooly JP, Riedlinger K, Houston H, Loparev VN and Seward JF. Laboratory diagnosis and characteristics of breakthrough varicella in children. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2:S132.
29. Kurugol, Z., Halicioglu, O., Koc, F., Koturoglu, G., and Aksit, S. Varicella rates among unvaccinated and one-dose vaccinated healthy children in İzmir, Turkey. *International Journal of Infectious Diseases* 15 (2011) e475-e480
30. Dinleyici EC, Kurugol Z, Kara A, et al. VARICOMP Study Group. Children with breakthrough varicella infection requiring hospitalization in Turkey (VARICOMP Study 2008– 2013). *Vaccine* 2015; 33: 3983-87.
31. Whitley RJ. Varicella - Zoster Virus. G. L. Mandell, J. E. Bennett & R. Dolin (Ed.). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed., p. 1963-1969, 2010.
32. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberli DW, Long SS, eds. *Red book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 714-727.
33. Marin, M., Watson, T. L., Chaves, S. S., Civen, R., Watson, B. M., Zhang, JX and Seward, J. F. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995–2005. *The Journal of infectious diseases*, 2008;197(Supplement_2), S94-S100.
34. . Gnann JW, Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis*. 2002;186 Suppl 1:S91-8.
35. Johnson R, Milbourn PE. Central nervous system manifestations of chickenpox. *Can Med Assoc J*. 1970;102(8):831-4.
36. Fleisher G, Henry W, McSorley M, Arbeter A, Plotkin S. Life-threatening complications of varicella. *Am J Dis Child*. 1981;135(10):896-9.
37. Poscher ME. Successful treatment of varicella zoster virus meningoencephalitis in patients with AIDS: report of four cases and review. *AIDS*. 1994;8(8):1115-7.
38. Cinque P, Bossolasco S, Vago L, Fornara C, Lipari S, Racca S, et al. Varicella-zoster virus (VZV) DNA in cerebrospinal fluid of patients infected with human immunodeficiency virus: VZV disease of the central nervous system or subclinical reactivation of VZV infection? *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):634-9.
39. Gilden D. Varicella Zoster Virus and Central. Nervous System Syndromes. *Herpes* 2004;11: Supplement 2
40. Chua HC, Tjia H, Sitoh YY. Concurrent myelitis and Guillain-Barre syndrome after varicella infection. *Int J Clin Pract*. 2001;55(9):643-4.
41. Roccatagliata L, Uccelli A, Murialdo A. Guillain-Barre syndrome after reactivation of varicella- zoster virus. *N Engl J Med*. 2001;344(1):65-6.

42. Hurwitz ES, Nelson DB, Davis C, Morens D, and Schonberger LB. National surveillance for Reye syndrome: a five-year review. *Pediatrics*, 1982;70(6), 895-900.
43. Hurwitz, E. S., Barrett, M. J., Bregman, D., Gunn, W. J., Schonberger, L. B., Fairweather, W. R., ... & Dowdle, W. R. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications: report of the pilot phase. *New England Journal of Medicine*, 1985;313(14), 849-857.
44. Ellis ME, Neal KR, Webb AK. Is smoking a risk factor for pneumonia in adults with chickenpox? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:1002.
45. Esmonde TF, Herdman G, Anderson G. Chickenpox pneumonia: an association with pregnancy. *Thorax* 1989; 44:812.
46. Weber DM, and Pellecchia JA. Varicella pneumonia: study of prevalence in adult men. *Jama*, 1965;192(6), 572-573.
47. Harris, RE, & Rhoades, E. R. Varicella pneumonia complicating pregnancy: report of a case and review of literature. *Obstetrics & Gynecology*, 1965;25(5), 734-740.
48. Schlossberg D, Littman M. Varicella pneumonia. *Arch Intern Med* 1988; 148:1630.
49. Floudas CS, Kanakis MA, Andreopoulos A, Vaiopoulos GA. Nodular lung calcifications following varicella zoster virus pneumonia. *QJM* 2008; 101:159
50. Budd J, Fowler B, Brown A, Swann S, Leung J, and Marin M. Varicella Death of an Unvaccinated, Previously Healthy Adolescent—Ohio, 2009. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2013;62(14), 261.
51. Haake DA, Zakowski PC, Haake DL, Bryson YJ. Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: retrospective controlled study and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12:788.
52. Feldhoff CM, Balfour Jr, HH, Simmons RL, Najarian JS, and Mauer SM. Varicella in children with renal transplants. *The Journal of pediatrics*, 1981;98(1), 25-31.
53. Kusne S, Pappo O, Manez R, Pazin G, Carpenter B, Fung JJ, and Starzl TE. Varicella-zoster virus hepatitis and a suggested management plan for prevention of VZV infection in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1995; 60:619
54. Pitel PA, McCormick KL, Fitzgerald E, Orson JM. Subclinical hepatic changes in varicella infection. *Pediatrics* 1980; 65:631.
55. Patti ME, Selvaggi KJ, Kroboth FJ. Varicella hepatitis in the immunocompromised adult: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1990; 88:77.

56. Soriano V, Bru F, González-Lahoz J. Fatal varicella hepatitis in a patient with AIDS. *J Infect* 1992; 25:107.
57. Dits, H., Frans, E., Wilmer, A., Van Ranst, M., Fevery, J., & Bobbaers, H. Varicella-zoster virus infection associated with acute liver failure. *Clinical infectious diseases*, 1998;27(1), 209-210.
58. Rogers SY, Irving W, Harris A, Russell NH. Visceral varicella zoster infection after bone marrow transplantation without skin involvement and the use of PCR for diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:805.
59. Anderson, D. R., Schwartz, J., Hunter, N. J., Cottrill, C., Bisaccia, E., & Klainer, A. S. Varicella hepatitis: a fatal case in a previously healthy, immunocompetent adult. Report of a case, autopsy, and review of the literature. *Arch Intern Med* 1994; 154:2101
60. Sherman RA, Silva J Jr, Gandour-Edwards R. Fatal varicella in an adult: case report and review of the gastrointestinal complications of chickenpox. *Rev Infect Dis* 1991; 13:424.
61. Hamada M, Yasumoto S, Furue M. A case of varicella-associated idiopathic thrombocytopenic purpura in adulthood. *J Dermatol* 2004;31:477-479.
62. Bonsignori F, Chiappini E, Frenos S, Peraldo M, Gali L, De Martino M. Hospitalization Rates for Complicated And Uncomplicated Chickenpox in Poorly Vaccinated Pediatric Population. *Infection* 2007; 35: 444-450
63. Campanelli A, Kaya G, Ozsahin AH, La Scala G, Jacquier C, Stauffer M, Boehlen F, de Moerloose P, Saurat JH. Purpura fulminans in a child as a complication of chickenpox infection. *Dermatology* 2004;208:262-264.
64. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, Hacker MR, Murphy J, Weinberg A, Marilyn J. The Varicella-Autoantibody Syndrome. *Pediatric Research* 2001 ; 50: 345-52
65. Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R. Severe Complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 1062-1066.
66. García-Doval, I., Pérez-Zafrilla, B., Descalzo, M. Á., Roselló, R., Hernández, M. V., Gómez-Reino, J. J., and BIOBADASER 2.0 Study Group. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010;69(10):1751-1755.
67. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352(5):450-8.
68. Schmidt-Chanasit, J., Sauerbrei, A. Evolution and world-wide distribution of varicella-zoster virus clades. *Infect Genet Evol*, 2011;11(1): 1-10.

69. Gershon AA. Varicella-zoster virus. Ralph D. Feigin, James D. Cherry, Rick E. Harrison & Sheldon L. Kaplan (Ed.). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed., 2009
70. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder Jr, HM, Feldman S, and Balfour Jr H. H. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *New England Journal of Medicine*, 1991;325(22), 1539-1544.
71. Cılız N, Gazi H, Ecemiş T, Şenol Ş, Akçalı S ve Kurutepe S. Sağlık Çalışanlarında Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği, Difteri, Tetanos ve Hepatit B Seroprevalansı. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*, 2013;25(4).
72. Abramowicz M, and Rizack MA. Drugs for non-HIV viral infections. *Treat Guidel Med Lett*, 2007;5(59):59-70.
73. Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, TamayoSanchez L, Ruiz-Maldonado R. Necrotizing fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2002;138(7):893-9.
74. Tarlow MJ, Walters S. Chickenpox in childhood. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect*. 1998;36 Suppl 1:39-47.
75. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; 117:358.
76. Balfour Jr HH, Edelman CK, Anderson RS, Reed NV, Slivken RM, Marmor LH, and Talarico CL. Controlled trial of acyclovir for chickenpox evaluating time of initiation and duration of therapy and viral resistance. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2001;20(10), 919-926.
77. Klassen TP, Belseck EM, Wiebe N, and Hartling L. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents: a systematic review of randomised controlled trials. *BMC Pediatrics*, 2002;2(1):1-9.
78. Hekimoğlu CH, Özbek OA, Emek M, Öktem MA, Köroğlu G, Sertel M, and Ünal B. Seroprevalence and social determinants of varicella in Turkey. *East Mediterr Health J*, 2018;24(3), 295-301.
79. Choi, W. S., Noh, J. Y., Huh, J. Y., Jo, Y. M., Lee, J., Song, J. Y., ... & Cheong, H. J. Seroprevalence of varicella-zoster virus in Korea. *Journal of medical virology*, 2010;82(12), 2123-2126.
80. Barah F. Prevalence of herpes simplex types 1 and 2, varicella zoster virus, cytomegalovirus, immunoglobulin G antibodies among female university students in Syria. *Saudi Med J*, 2012;33(9), 990-994.
81. Seward JF. Update on varicella. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 619-621.

82. Migasena S, Simasathien S, Desakorn V, Phonrat B, Suntharasamai P, Pitissuttitham P, and Meurice F. Seroprevalence of varicella-zoster virus antibody in Thailand. *International Journal of Infectious Diseases*, 1997;2(1), 26-30.
83. Çalık, Ş., Tosun, S., Başoğlu, M. T., & Sayın, S. Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Seroprevalansının Araştırılması. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 2017;22(2), 73-77.
84. Köse S, Mandiracioglu A, Senger SS, Ulu Y, Cavdar G, Gol B, and Nohutcu N. (2013). Seroprevalence of varicella-zoster virus in the prevaccine era: A population-based study in Izmir, Turkey. *Journal of Infection and Public Health*, 2013;6(2), 115-119.
85. Kurugol Z, Koturoglu G, Aksit S, and Ozacar T. Varicella seroprevalence in Turkish population in Cyprus. *Acta Paediatrica*, 2007;96(6), 861-863.
86. Köse Ü. Manisa İlinde Yaşayan 7-15 Yaş Grubundaki Çocuklarda Suçiçeği Seroprevalansı. Uzmanlık Tezi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, 2010.
87. Ronan K, Wallace MR. The utility of serologic testing for varicella in an adolescent population. *Vaccine* 2001; 19:4700-2.
88. Krawi M, Khayat MI, Ali D. Seroprevalence of Antibodies for Varicella-Zoster Virus in Different Age Groups in Lattakia, Tishreen University Journal. *Health Sciences Series*, 2009;4:211-217.
89. Wang L, Sun F, Liu S, Zhang H, Lu B, Shao X, and Li Z. Seroprevalence of Varicella Zoster virus in China: an age-stratified systematic review and meta-analysis. *medRxiv*, 2019;19009449.
90. Allami A, and Mohammadi N. Varicella immunity in Iran: an age-stratified systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Microbiology*, 2014;6(6), 372.
91. Kaya G. Hematolojik Maligniteli Olan Hastalarda Varisella Zoster Enfeksiyonunun Sıklığı. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, 2012.

7. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı:
A.2.	Doğum tarihi ve yeri:
A.3.	Yabancı dil bilgisi:
A.4.	Görev yeri:
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon):

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Moleküler Biyoloji ve Genetik
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak):
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Yok

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz:
------	---

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: yok
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yok
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yok
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: yok

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza:

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Bölgemizde Varicella Zoster Virüs seroprevalansının araştırılması				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		92				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/92	Tarih: 30.04.2021				
	Sorumlu Araştırmacı Prof. Dr. Tekin KARSLIĞIL, olan "Bölgemizde Varicella Zoster Virüs seroprevalansının araştırılması" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelemiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına etik kurul üye çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra şahsen haypura yeruyla izin alınması gerekmektedir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. Ayşın BARANSEL İSİR				
Unvan/Adı/Soyadı	Ünvanlık Alanı	Kuruma	Cinsiyeti	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Ayşın BARANSEL İSİR	AAD Tip	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Prof. Dr. Murat YÖNÜK	Tıbbi Farmakoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Prof. Dr. Bülent ÖZÇİRCİ	İlaç Sağlığı	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Prof. Dr. İker SEÇKİNER	Onkoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Hastalıkları	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Prof. Dr. Savaş AKBAYRAM	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Prof. Dr. Şahin İLİYAZ GÜNER	Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Prof. Dr. İbrahim ERKUTLU	Beyin ve Sinir Cerrahisi Tıp Bilimleri	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	Nükleer Tıp	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Doç. Dr. Fatih SARI	Protetik Diş Tedavisi	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Dr. Öğr. Üyesi Serhan GÖRÜL	Biyelektik	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Uzm. Dr. Gökül KARATAŞ DURUSOY	Göz Hastalıkları	Gaziantep Dr. Sina Arslan Ecz. Arş. Hast.	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Emine Aybakan YILDIRIM	Anestesi (Jinekoloji)	Gaziantep Hastanesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	
Hüseyin KIRKIOĞLU	Oral Onkoloji Öğrencisi	Gaziantep Hastanesi	☐ E ☒ K ☐ İ	☐ E ☒ H ☐ İ	☐ E ☐ H ☐ İ	

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bölgenizde Varicella Zoster Virüs seroprevalansının araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	92

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADISOYADI	Prof. Dr. Tekin KARSLIĞIL
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi mikrobiyoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADISOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADISOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alırlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Özetlemeci ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TİPİ	ULUSAL ☒
		ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Verişin Numarası	Dil		
				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	DEĞERLENDİRİLMİŞ GÖRÜLÜ OLAR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BİLDİRİSİ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒				