

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

**MANİSA İLİNDE YAŞAYAN 7-15 YAŞ  
GRUBUNDAKİ ÇOCUKLARDA SUÇİÇEĞİ  
SEROPREVALANSI**

**Dr. Ümit KÖSE**  
**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Ali ONAĞ**

**MANİSA-2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez hazırlama sürecinde büyük emekleri geçen tez danıőmanım Sayın Prof. Dr. Ali Onağ'a ve yardımlarından dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. A. Aykan Özgüven'e, asistanlık hayatım boyunca emeği geçen tüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma, tez hazırlarken desteklerini hiç esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Talat Ecemiş, Dr. Tülay Lağarlı ve Mehtap Koan Bayter'e; ayrıca bu uzun ve zorlu yolda desteğini hiç esirgemeyen eőim Sevcan Köse'ye sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümit Köse

## ÖZET

Aşı ile önlenabilir hastalıkların seroprevalansının belirlenmesi immünizasyon programlarının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, Manisa'da yaşayan 7-15 yaş grubunda ilköğretim okullarında okuyan çocuklarda suçiçeği seroprevalansını ve bunu etkileyen risk faktörlerini tanımlamaktır.

Bu çalışma, Mayıs 2009 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında Manisa il merkezinde, yaşları 7-15 arası değişen 573 ilköğretim öğrencisi ile yapılmıştır. Bu çocukların 265 (% 46,2)'i erkek, 308 (%53,8)'i kızdı. Her bir katılımcı için anket dolduruldu ve VZV için IgG antikor titresi kantitatif olarak Enzim-Linker İmmunosorbent Assay (ELİSA) yöntemi ile çalışıldı. 7-15 yaş grubu çocuklarda suçiçeği seroprevalansı %61.6 olarak bulundu.

Cinsiyet, anne ve babanın eğitim durumu, evde yaşayan kişi sayısı ve yerleşim yerine göre seropozitiflik karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Türkiye'de ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında, suçiçeği aşısının rutin uygulanmasının yapılabilmesi için maliyet-etkinlik çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır. Aynı zamanda Herpes Zoster insidansı da gözönüne alınmalıdır.

Sonuç olarak, Herpes Zoster enfeksiyonu prevalansına göre riskli çocuklarda aşılama önerilebilir ve rutin aşılanmanın önerilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler: Aşı, Su Çiçeği, Seroprevalans**

## SUMMARY

Determination of the seroprevalence of vaccine-preventable disease is important in the evaluation of immunization programs. The aim of this study was identification of the seroprevalence of varicella in primary school children aged 7-15 years and its risk factors influencing this.

This study was carried out on 573 primary school children aged 7-15 years in Manisa province between May 2009 and May 2010. 265 of these children (46.2%) were male, 308 (53.8%) were female. A questionnaire was completed for each participant and VZV IgG antibody titers were measured quantitatively by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The seroprevalence of varicella in children aged 7-15 was detected as 61.6%

Comparison of seropositivity according to sex, parents' educational status, number of people living at home and localization did not show a statistically significant difference.

When studies performed in Turkey and other countries were compared cost-effectiveness studies need to be conducted for routine varicella vaccination. Moreover, incidence of Herpes Zoster should be taken into account.

In conclusion, vaccination can be recommended to children at risk for Herpes Zoster infection and new studies are required to recommend routine varicella vaccination.

**Key Words: Vaccine, Varicella, Seroprevalence**

## TABLolar ÇİZELGESİ

**Tablo 1 :** Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

**Tablo 2:** Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaş Gruplarına Göre dağılımı

**Tablo 3:** Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Suçıçeği Geçirdikleri Yaşa Göre Dağılımı

**Tablo 4:** Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaşadıkları Yerlere Göre Dağılımı

**Tablo 5:** Araştırmaya Katılan Çocukların Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Dağılımı

**Tablo 6:** Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Anne Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı

**Tablo 7:** Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Baba Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı

**Tablo 8:** Araştırmaya Alınan Öğrencilerin Suçıçeği Antikor Durumu

**Tablo 9:** Yaş Gruplarına Göre Suçıçeği Antikorlarının Dağılımı

**Tablo 10:** Cinsiyete Göre Suçıçeği Antikorlarının Dağılımı

**Tablo 11:** Suçıçeği Geçirme Yaşına Göre Antikorların Dağılımı

**Tablo 12:** Annelerin Eğitim Durumuna Göre Suçıçeği Antikorlarının Dağılımı

**Tablo 13:** Babaların Eğitim Durumu İle Suçıçeği Antikorlarının Dağılımı

**Tablo 14:** Evde Yaşayan Kişi sayısı ile Suçıçeği Antikorlarının Dağılımı

**Tablo 15:** Araştırmaya katılan öğrencilerin yaşadıkları yerlere göre Suçıçeği antikorlarının dağılımı

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

SUMMARY

TABLolar ÇİZELGESİ

İÇİNDEKİLER

SAYFA

1.GİRİŞ

1

2.GENEL BİLGİLER

2

2.1.HERPES VİRUS AİLESİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

2

2.1.1. ZARF

2

2.1.2.TEGÜMEN

2

2.1.3.KAPSİD

2

2.1.4. VİRAL GENOM

2

2.1.5. HERPES VİRUS REPLİKASYONU

3

2.2.VZV'NİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

4

2.3. LATENS MEKANİZMALARI

4

2.4.BULAŞMA

5

2.5.EPİDEMİYOLOJİ

6

2.6.PATOGENEZ

7

2.7.KLİNİK BULGULAR

8

<b>2.8. KOMPLİKASYONLAR</b>	<b>9</b>
<b>2.9.RİSKLİ KİŞİLERDE KOMPLİKASYONLAR</b>	<b>11</b>
<b>2.10.LABORATUVAR BULGULARI</b>	<b>13</b>
<b>2.11. VZV İNFEKSİYONLARINDA TEDAVİ</b>	<b>13</b>
<b>2.12. KORUNMA</b>	<b>15</b>
<b>2.12.1. PASİF İMMÜNİZASYON</b>	<b>15</b>
<b>2.12.2.AKTİF İMMÜNİZASYON</b>	<b>15</b>
<b>2.13. SUÇİÇEĞİ HASTALIK YÜKÜ</b>	<b>17</b>
<b>2.14.SUÇİÇEĞİ AŞISININ ETKİNLİĞİ</b>	<b>18</b>
<b>2.15.AŞININ BAĞIŞIKLIK SÜRECİ</b>	<b>18</b>
<b>2.16.SUÇİÇEĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ ÜZERİNE AŞININ</b>	
<b>ETKİSİ</b>	<b>19</b>
<b>2.17.AŞI YAN ETKİLERİ</b>	<b>19</b>
<b>2.18.AŞININ KONTRENDİKASYONLARI</b>	<b>20</b>
<b>2.19.TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ</b>	<b>20</b>
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>21</b>
<b>4.BULGULAR</b>	<b>23</b>
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>30</b>
<b>6.KAYNAKLAR</b>	<b>36</b>

# 1.GİRİŞ

Varicella Zoster Virus (VZV), suçiçeği ve zona (Herpes Zoster) hastalıklarının etkenidir.

Suçiçeği genellikle çocuklarda ateşli ve jeneralize veziküler döküntü ile karakterize, hafif seyirli, çok bulaşıcı bir hastalıktır.

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.

Örneğin, ABD'de rutin aşı uygulaması öncesinde görülen yılda dört milyon Suçiçeği vakasınının 10.000'i komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatırılmakta ve yaklaşık 100'ü doğrudan suçiçeği nedeniyle kaybedilmektedir.

Bu çalışmada, 7-15 yaş grubundaki 573 çocukta, serum Varicella Zoster IgG düzeyine bakılarak, Manisa ilindeki Suçiçeği seroprevalansının ve bu sıklığı etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu da aşılama önerilerinin etkinliği açısından önem taşıyacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Suçiçeği, Varicella Zoster Virus (VZV)'un primer enfeksiyonu sonucu oluşan ve genellikle çocukluk döneminde görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Papül, vezikül, püstül ve kabuklanmadan oluşan, tüm vücuda yayılan, kaşıntılı döküntüler ile karakterizedir. Erişkinlerde ve hücrel bağışıklık bozukluğu olan çocuklarda ciddi komplikasyonlar ile seyredebilir. Ancak çocukluk çağında da VZV enfeksiyonuna bağlı ağır komplikasyonların ve hatta ölümlerin olabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (1).

VZV herpes virüs ailesinin bir üyesidir ve bu ailenin genel özelliklerini taşır.

### 2.1. Herpes virüs ailesinin genel özellikleri

Herpes virüs ailesi büyük (150-200nm), zarflı, DNA virüsleridir. 4 temel yapısal elemandan oluşurlar.

**2.1.1. Zarf (envelop):** Glikoproteinden zengin bir yapıdır. Virionun hücreye tutunmasını ve penetrasyonunu sağlar.

**2.1.2. Tegümen:** Hedef hücrede replikasyonda görev alan proteinleri içeren, virus tarafından kodlanan bir yapıdır.

**2.1.3. Kapsid:** Nükleik asit molekülünü çevreleyen ve nükleik asit molekülüyle az çok birleşik bir kabuktur. Bazı virüslerde bu özellik nedeniyle nükleokapsid adını alır. Kapsomer adı verilen ve sayısı her virüs tipi için belirli olan polipeptidlerden oluşur. Virüsün antijenitesinden sorumludur. Zarfsız virüslerde tutunma ve penetrasyonu sağlar (2,3).

**2.1.4. Viral genom:** Herpes virüslerin genomu çift sarmallı DNA molekülüdür. 70-150 farklı viral protein sentezini sağlayacak RNA ekspresyonu yapabilir.

### 2.1.5. Herpes virüs replikasyonu

Çok iyi düzenlenmiş çok basamaklı bir işlemdir. Virüs, zarfı yardımıyla hedef reseptörleri taşıyan hücreye tutunur ve penetre olur. Bu işlemin ardından virüs tegument proteinlerinin indüksiyonu ile "acil genler" in transkripsiyonu gerçekleşir. Bu genler, "erken" ve "geç genler" in ekspresyonunu sağlarlar. Erken gen ekspresyonunun ürünü olan proteinler (timidin kinazlar ve DNA polimerazlar) viral DNA replikasyonunda rol alırlar. En son eksprese olan "geç genler" viral glikoproteinler ve nükleokapsid proteinleri gibi yapısal proteinlerin sentezini sağlayarak olgun virüsü (virion) tamamlarlar. Virion tomurcuklanma yoluyla komşu sağlıklı hücrelere ulaşır ve yeni replikasyon siklusları başlar (4,5).

Herpes viruslarının çok farklı hücreleri infekte edebilme özellikleri vardır. Örneğin Herpes simplex virusları insan, maymun, fare, tavşan epitelyal hücreleri ve fibroblastlarında, VZV insan epitelyal hücreleri ve fibroblastlarda, CMV insan fibroblastlarında, EBV B lenfositlerde, herpes virüs tip 6 ve tip 7 CD4 T lenfositlerde ürerler. Lenfoid hücrelerde üreyenler lenfoproliferatif hastalık yaparlar, epitelyal hücrelerde üreyenler mukokutanöz infeksiyonlar yaparlar (6).

Varicella-zoster virüs (VZV) iki farklı klinik tabloya neden olan bir infeksiyon etkenidir. Varicella veya sık kullanılan adıyla suçiçeği; yaygın ekzantematöz deri döküntüleriyle karakterli, ılımlı seyir gösteren, bağışık olmayan kişilerin virüsle karşılaşması sonucu oluşan primer hastalık tablosudur. Zona veya herpes zoster ise organizmada primer infeksiyon sonrası latent kalan VZV'nin rekürren infeksiyonudur. Suçiçeği asırlardır bilinen bir hastalık olmasına karşın, zonanın latent VZV'nin reaktivasyonu sonucunda oluştuğu 1943 yılında ortaya atılmıştır. Bu tezin doğrulanması ise, ancak 1958 yılında virüsün izolasyonu ve lezyonlardan üretilen virüsün her iki hastalıkta aynı virüs olduğunun gösterilmesi ile mümkün olmuştur (7).

## **2.2. VZV'nin Yapısal Özellikleri**

VZV, Herpes virüs ailesinin bir üyesidir ve bu ailenin giriş bölümünde bahsedilen genel özelliklerine sahiptir.

VZV DNA'sı yaklaşık 75 adet proteini kodlayan 125.000 baz çiftinden oluşur(4).

Sadece zarflı virion infeksiyöz olduğundan, eter, deterjanlar ve kuru hava gibi zarf yapısını bozan faktörler virüsü kolayca etkisiz hale getirebilmektedir.

VZV hücreden hücreye hızla yayılabilir. Yapılan çalışmalarda inokülasyondan 8-10 saat sonra komşu hücrelerde virüs saptanmıştır (8).

İmmün sistem virusla infekte hücreleri ortadan kaldırmak için pek çok yöneme sahip olmasına rağmen, VZV, geliştirdiği mekanizmalarla viral proteinlerin ekspresyonunu önleyerek immün sistemden korunabilmekte ve bu şekilde primer infeksiyonun ardından duysal nöron ganglionlarında ömür boyu latent kalabilmektedir (9).

## **2.3. Latens Mekanizmaları**

VZV de diğer herpes virusları gibi, insanda ömür boyu latent kalabilmektedir. Yapılan çalışmalar, dorsal kök ganglionlarında, satellit hücreler ve nöronlarda VZV nükleik asitlerini göstermiştir (10,11). VZV proteinlerini tanıyan antikorlarla yapılan çalışmalarda ise infekte nöronlarda çok sınırlı sayıda (yaklaşık 5 adet) proteinin eksprese olduğu saptanmıştır (12,13). Bir başka ifadeyle 75 kadar protein sentezleyebilen virüs, latent kaldığı dönemde çok sınırlı sayıda protein sentezlemektedir.

Bir diğer mekanizma ise VZV ile enfekte hücrelerin yüzeyinde MHC class I molekül ekspresyonunun down-regülasyonudur. İnfeksiyon sırasında virüs hücre

içerisine girdikten sonra viral proteinler açığa çıkarır. Virusla infekte olan hücreler bu proteinleri hücre yüzeyinde MHC class I molekülleri ile sitotoksik T hücrelerine sunarlar. Sitotoksik T hücreleri, virusla birlikte infekte hücreyi de ortadan kaldırır. VZV, bu proteinlerin ekspresyonunu azaltarak ve viral peptidlerin sitotoksik T-hücrelerine sunumunu engelleyerek immün sistemden korunmaktadır (14).

VZV'nin, immün sistem yanıtlarının diğer dokulara göre daha zayıf olduğu sinir dokusunda yerleşmesi latent kalabilmesinde önemli bir başka faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### **2.4. Bulaşma**

Suçiçeği hastalığı bilinen en bulaşıcı hastalıklardan birisidir. VZV respiratuar sekresyonlarda ve deri lezyonlarının sıvısında damlacık yayılımı veya doğrudan temas yoluyla yayılır. VZV deri lezyonlarından kolaylıkla izole edilebilir. Ancak solunum yollarında virusun gösterilmesi kolay değildir. Bu özelliği ile doğrudan temas olmadan da bulaşabildiği için 'koridor hastalığı' olarak da tanımlanmaktadır (15,16).

Hastalığın bulaşıcılığı lezyonlar ortaya çıkmadan 1-2 gün önce başlar ve lezyonlar kabuklanıncaya kadar devam eder (17,18). Epidemiyolojik çalışmalar bulaştırıcılığın hastalığın erken dönemlerinde fazla olduğunu göstermektedir.

Zona, duyarlı kişilerde VZV virusunun bulaşmasına neden olmakla birlikte suçiçeği ile karşılaştırıldığında daha düşük bulaştırıcılığa sahiptir (19,20,21). Bunun en önemli sebebi solunum yolu ile bulaşmanın olmaması ve dermatomal yerleşim gösteren veziküler lezyonlarında, suçiçeği veziküllerinden daha az sayıda viral partikül içermesidir (22).

İn utero enfeksiyonlar, anneden suçiçeği ve nadiren zona enfeksiyonu sırasında virusun plasentadan geçişiyle olabilmektedir.

## 2.5. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın olarak görülen suçiçeği erkek ve kızlarda eşit oranda görülmektedir (23,24). Hastalık hava yolu ve temas ile bulaştığı için özellikle kreş ve okul hayatının ilk yıllarında görülmektedir. Ilıman iklimlerde suçiçeği enfeksiyonu en sık kış sonlarında ve ilkbahar başında ortaya çıkarken, tropikal iklimlerde ise, suçiçeği epidemiyolojisi değişmektedir, mevsimsel ilişki daha azdır (23,25). Suçiçeği ile temas sonrasında hassas olduğu bilinen kişilerin %80-90'ı klinik bulgular ile hastalığı geçirmektedir (29,30). Yetişkinlerde suçiçeği geçirmediğini belirtenlerin yaklaşık %70-80'inin antikor taşıdıkları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (26,27). Güler karna ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri üzerinde yaptıkları araştırmada suçiçeği hikayesi olmayan öğrencilerin %80'inin antikor taşıdığı tespit edilmiştir. Hastalığın geçirilmesi ile koruyucu immunité gelişmektedir. Ancak seyrek olmakla birlikte ikinci kez suçiçeği geçirilebileceği de bilinmelidir.(30,28).

Varicella aşısı rutin aşı programına dahil edilmeden önce ABD'nde Varicella vaka sayısının yılda dört milyon olduğu tahmin edilmekteydi (31,32). Bu sayının yıllık doğum hızına eşit olduğu düşünülürse, kabaca herkesin suçiçeği geçirdiği söylenebilir.

Zona ile suçiçeği arasındaki ilişki, 1870'li yıllarda Von Bokay'ın zona ile temas edenlerde suçiçeği gelişimine dikkat çekmesi ile gündeme gelmiştir. Uzun süreli izlemlerin gerçekleştirildiği çalışmalar suçiçeği geçirenlerin %15'inin hayatlarının bir döneminde zona geçireceklerini göstermektedir(31,32). Dermatomal ağrının olduğu, veziküler döküntünün gelişmediği subklinik zona vakaları da bulunmaktadır (22,33). Zona insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir, özellikle 50 yaşından sonra insidanda artış daha belirgindir (29,30,34). Yaşla birlikte artış, suçiçeği virusuna karşı azalan immunité nedeni ile olmaktadır. Çocukluk çağında seyrek olarak görülen zona özellikle inutero veya özellikle bir yaş öncesinde suçiçeği geçirme veya temas etme hikayesi olan çocuklarda görülmektedir (17,35,36).

## 2.6. Patogenez

Virus, suçiçeğine duyarlı bireye üst solunum yolu mukozasından veya konjonktivadan girer ve bölgesel lenf düğümlerinde çoğalır. Yaklaşık 4-6 gün sonra primer viremisini yaparak karaciğer, dalak ve diğer retiküloendotelial sistem organlarına ulaşarak replikasyonuna devam eder. Daha sonra dolaşımda yer alan monositlerin içerisinde sekonder viremisini yapar ve kütanöz epitelyal hücrelere ulaşarak vezikül oluşumuna neden olur (17). Sekonder viremi, inkübasyon süresinin son birkaç gününde ve klinik bulguların ortaya çıktığı ilk 24-72 saat içerisinde gerçekleşir (17). Veziküllerin oluşumunu takip eden 24-72 saat daha sekonder viremi ile deri epitelyal hücrelerin etkilenmesi devam ettiği için deri lezyonlarındaki artış yoğun olarak bu dönemde görülür (17). Benzer şekilde solunum yollarına sekonder viremi sırasında ulaşan VZV nedeni ile bulaştırıcılık veziküllerin gelişiminden 1-2 gün önce başlar ve veziküllerin ortaya çıkışı ile en üst düzeye çıkar (17,31,37,38). VZV'nin solunum yollarına ulaşarak bulaştırıcılığının olması, diğer herpes viruslarından farklılığını sağlayan özelliklerinden birisidir.

VZV'nin, primer enfeksiyon olarak isimlendirilen, suçiçeğinden sonra dorsal kök ganglion hücrelerinde latent kalması, virusun klasik seyridir ve tüm suçiçeği geçirenlerde gerçekleşir. Latent kalma özelliği olan insan herpes virusu (HSV) dorsal ganglion nöronlarına yerleşirken, VZV nöronlardan çok satellit hücrelere oturur (39). Çeşitli nedenlerle sellüler immünitenin baskılandığı durumlarda VZV reaktif olarak innervasyonun gerçekleştiği deri alanında (dermatomda) ağrı ve vezikülle karakterize zoster gelişimine neden olur. Zoster sırasında viremi gerçekleşmediği için solunum yolu ile virusun yayılımı söz konusu değildir. Ancak deri lezyonlarında virus bulunduğu için, veziküllerle temas eden öncesinde hastalığı geçirmemiş veya aşılammış duyarlı kişilerde suçiçeğine neden olur.

VZV ile reenfeksiyon literatürde tanımlanmış olmakla birlikte oldukça seyrek (40). Genellikle klinik olarak bildirilen vakaların ilk ataklarının laboratuvar doğrulamaları olmadığı için bu konu üzerindeki tartışmalar sürmektedir. Ancak immün yetersizliği olanlarda ikinci kez suçiçeği görülmesi nadir değildir.

Suçiçeği sonrasında hümmoral immün cevap, viral proteinlere karşı oluşturulan IgG,IgM ve IgA ile gerçekleşir (31,41). Örneğin agamaglobulinemisi olan çocuklarda suçiçeği normal çocuklara göre daha ağır bir klinik ile seyir göstermezken, hümmresel immünitenin etkilendiği konjenital immün yetmezliklerde mortalitesi oldukça yüksek ağır klinik ile seyretmektedir (38).

VZV immünitesinin uzun süreli oluşunda zaman zaman suçiçeği ve zoster ile temas edilmesinin rol oynayıp oynamadığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak temas sonrasında immün cevapta artış olduğu bilinmektedir (31,41).

T hümmre fonksiyonlarında veya tanınmasında herhangi bir nedenle azalma sonrasında zoster gelişimine neden olmaktadır (35). Gerek HIV pozitif kişilerin suçiçeği geçirdikten kısa süre sonra zoster geçirmeleri ve T hümmre fonksiyonlarının tam olarak gelişmediği intrauterin veya hayatın ilk zamanlarında suçiçeği geçirildiğinde erken dönemde zoster geçirmeleri, T hümmre fonksiyonunun önemini göstermektedir (35,36).

## **2.7. Klinik Bulgular**

Primer VZV enfeksiyonunda klinik bulgular, en geniş şekli ile 10-21 günlük inkübasyon döneminden sonra gelişir, sıklıkla bu süre 14-16 gündür (17). Klasik bulgu olarak kabul edilen veziküler döküntülerin gelişiminden 24-48 saat önce vakaların yaklaşık %50'sinde prodromal semptomlar gözlenir, genellikle bu semptomlar ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı ve hafif karın ağrısı şeklindedir (17,68). Gerek prodromal dönemde, gerekse hastaların erken döneminde ateş hafif yükselir, ancak 39°C'nin üzerinde de sıklıkla tespit edilir. Lezyonlar saçlı deriden başlayarak yerçekimi doğrultusunda ilerleyerek, yüz ve gövdeye yayılır (17). Genel anlamda ekstremitelerde lezyonların yoğunluğu gövde ile karşılaştırıldığında belirgin derecede azdır. Bir diğer ifade şekli ile suçiçeğinde lezyonlar sentrifugal yayılım gösterir. Suçiçeğinin döküntüsü, ilk olarak eritematöz makül olarak başlar ve berrak sıvı dolu vezikül şekline döner. Suçiçeğinin bir diğer karakteristik özelliği, aynı bölgede farklı evrelerdeki lezyonların tespit edilmesidir,

yani polimorfizm varlığıdır. Özellikle ilk 24-48 saat oldukça kaşıntılı olan lezyonların içerisinde yer alan berrak sıvının zamanla bulanıklaşması dikkat çeker ve vezikülün ortasında hafif bir çöküntü, umblikasyon ile kurutlanma dönemi başlar. Mukozal yüzeylerde (orofarinks, konjunktiva ve vagen vb.) de suçiçeği lezyonları görülebilir, ancak bu lezyonlar deride olandan daha farklıdır ve sıklıkla küçük ülserler şeklindedir(17,21).

Sağlıklı kişilerde yeni lezyonlar ilk günlerde daha yoğun olmak üzere yedinci güne kadar devam eder (17,38). Literatürde yer alan bilgilere göre suçiçeği lezyonlarının sayısı 12'den 1968'e kadar değişebilmektedir, ancak sıklıkla bu sayı 300 civarındadır (40). Ayrıca koruyuculuğu gösterilmiş olan suçiçeği aşısından sonra, herhangi bir nedenle suçiçeği geçirilecek olursa sıklıkla bu sayı oldukça azdır (50'nin altında). Ev içi temas sonrasında gelişen suçiçeği vakalarında, daha uzun süreli temas sonrasında daha fazla virusun alımıyla gerçekleşen inokülasyon ve primer viremi nedeniyle döküntü sayısı daha çok ve hastalığın klinik şiddeti daha ağır olur (38,42,43). Ayrıca hastalığın şiddeti yaşla birlikte artar. Daha önceden var olan deri lezyonu (egzema gibi) veya inkübasyon döneminde gelişen deri travması (kaşıntı, güneş yanığı, cerrahi girişim vb.) o bölgede döküntünün daha yoğun görülmesine neden olabilir. Klasik olarak yüzeysel, epidermal yerleşimli olduğu için skar bırakmadan düzelen suçiçeği lezyonları haftalar, aylar süren hafif depigmentasyona neden olabilir (17). Klasik görünümü ile aileler tarafından tanı konulan suçiçeği döküntüsü, erken dönemde enterovirus, stafilokok döküntülerinden, kontakt dermatitten ve böcek ısırığından zor ayırt edilebilir.

## **2.8. Komplikasyonlar**

Çocukluk çağının en sık enfeksiyonlarından birisi olan suçiçeğinin klinik seyri içerisinde 7-10 günlük sürede kendi kendine düzeler ancak özellikle artan yaşla birlikte daha sık oranda görülen komplikasyonları ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilir. Örneğin, ABD'de rutin aşı uygulaması öncesinde görülen yılda dört milyon suçiçeği vakasının 10.000'i komplikasyonları nedeniyle

hastaneye yatırılmakta ve yaklaşık 100'ü doğrudan suçiçeği nedeni ile kaybedilmekteydi (29).

Sağlıklı kişilerde en sık karşılaşılan sorun sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır. S.aureus ve Streptococcus pyogenes'in etken olduğu bu enfeksiyonlar uygun tedavilere rağmen skar gelişimine neden olabilir (17). İmpetigo klasik görünümü ve bal mumu rengindeki krutu ile kolaylıkla tanınabilirken, daha geniş lezyonlarda virusun kendisinin neden olduğu dev büllöz suçiçeğinde ayırım güç olabilir. Diğer sekonder bakteriyel enfeksiyonların başında selülitler gelmektedir, daha nadiren lenfadenitler ve deri altı apseleri de gelişebilir. Ayrıca genel hijyen koşullarındaki düzelmeye paralel olarak seyrek görülür hale gelen suçiçeği gangrenoza, ekzotoksin A üreten S.pyogenes'in tekrar önem kazanması ile son yıllarda özellikle suçiçeği sonrası gelişen nekrotizan fasiit ve diğer deri altı doku enfeksiyonları ile gündeme gelmiş ve mortalitelere neden olmuştur (44,45). Bu hastalık tablolarında genellikle gövde ya da ekstremitelerde yer alan bir vezikül giriş kapısı olarak görev yapmaktadır. Ayrıca suçiçeği lezyonundan giren bakteriyel patojenler hematogen yayılım yaparak, stafilokokkal veya streptokokkal pnömoni, artrit veya osteomyelit gelişimine neden olabilmektedir.

Nörolojik komplikasyonlar, öncesinde sağlıklı olan kişilerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan sonra suçiçeğinin neden olduğu hastane yatışlarında ikinci sırada gelmektedir (46). Geniş bir yelpazede yer alan nörolojik komplikasyonlar ensefalitten serebellar ataksiye kadar uzanmaktadır. Nörolojik komplikasyonlar özellikle 5 yaş altında ve 20 yaş üzerinde daha sık görülmektedir.

Komplikasyonların suçiçeğinin inkübasyon dönemi içerisinde gelişebildiğini gösteren yayınlar bulunmasına rağmen sıklıkla döküntünün çıkışını takip eden 2-6. günlerde ortaya çıkar (47,48,49). Fatal vakalar bildirilmekle birlikte sıklıkla nörolojik şikayetler günler içerisinde düzeler, ancak serebellar ataksi bulgularının düzelmesi haftalar içerisinde de olabilir (48).

Ayrıca suçiçeği esnasında salisilat kullanımına bağlı olarak Reye sendromu gelişebilir ve bilinç değişikliği, halüsinasyonlar ve ajitasyona neden olabilir (50,51). Benzer şekilde seyrek olmakla birlikte suçiçeği komplikasyonu olarak transvers myelitte görülebilir. Literatürde Guillain-Barre sendromu da suçiçeği sonrasında tanımlanmıştır (52). Suçiçeği patogeneğinde tanımlanan, karaciğerdeki replikasyon döneminde karaciğer enzimlerinde yükselme saptanabilir (53,54). Vakaların %49'unda hafif, %28'inde daha belirgin olarak SGOT düzeylerinde yükselme gözlenir; nadiren çocukların küçük bir grubunda enzim düzeyleri 200 IU/L'nin üzerine çıkar ve bu çocuklarda sıklıkla ciddi kusma şikayetleri de görülür. Seyrek olmakla birlikte yine öncesinde sağlıklı olan çocuklarda tanımlanan bir diğer komplikasyon ise trombositopenidir. Bazı vakalarda ciddi kanama problemlerine kadar uzanan bir kliniğe neden olan trombositopeni sıklıkla vezikül içerisine olan kanamalarla dikkati çeker. Ayrıca bazı vakalarda enfeksiyondan bir iki hafta sonra gelişen postenfeksiyöz trombositopeni de gelişebilir. Daha seyrek olmakla birlikte nefrit, hematüri, diffüz ödem gelişimi, hipertansiyon, perikardit, myokardit ve pankardit gelişimi de suçiçeği sonrasında bildirilmiştir (55,56).

## **2.9. Riskli kişilerde komplikasyonlar**

Suçiçeği özellikle yetişkinlerde, immün yetmezliği olan çocuklarda, gebelerde ve yenidoğanda ciddi komplikasyonlarla seyretmektedir. Çocukluk çağında oldukça seyrek görülen suçiçeği pnömonisi ergen ve yetişkinlerde sık olarak gelişmekte ve bu yaş grubunda suçiçeğinin morbiditesinin daha fazla olmasına neden olmaktadır. Suçiçeği ilişkili mortalitenin asıl nedeni de gelişen suçiçeği pnömonisidir (57). Suçiçeği pnömonisi sıklıkla, vezikül çıkışından 1-6 gün sonra (ortalama üçüncü gün) öksürük ve dispne ile başlar (58,59). Sıklıkla hipoksemi eşlik eder. Akciğer grafisi normal olabileceği gibi genellikle diffüz bilateral infiltrasyon görünümü vardır (59).

Gebelik döneminde suçiçeği geçirilmesi hem anne, hem de fetus için ciddi riskler getirmektedir. Suçiçeği pnömonisi gebe olmayan yetişkinlerde olduğu gibi gebelerde de morbidite ve mortalitenin esas nedeni olmaktadır (60). Fetus için

problem, spontan düşük, konjenital suçiçeği sendromu, prematüre doğum şeklinde olmaktadır. Maternal suçiçeği nadiren konjenital suçiçeği sendromuna neden olmaktadır ve risk gebeliğin ilk 20 haftalık periyodunda en fazladır ve riskin %2-5 arasında olduğu hesaplanmaktadır (29,61). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde suçiçeği geçiren annelerin bebeklerinde deri lezyonları, ekstremitte gelişim defektleri veya tek taraflı göz anomalileri görülebilmektedir (62). Anne adayı doğumdan hemen önce suçiçeği geçirirse bebek için suçiçeği riski vardır ve atak hızı yaklaşık %20'dir (21). Bebeğin doğumu ile annenin döküntülerinin çıkışı arasındaki süre 5 günden uzun ise bebek suçiçeği geçirebilir. Ancak annenin enfeksiyonu ile bebeğin doğumu arasındaki süre maternal antikorların (VZV'ye özgü maternal IgG) geçişi için yeterli olduğunda bebeğe pasif antikor geçişi olur ve ağır hastalık gelişimi beklenmez. Eğer bu süre 5 günden daha kısa ise bebeğe pasif antikor geçişi olmadığı için bebek risk altındadır ve tedavi almadığında mortalitesi %30'lara kadar çıkar (21). Aynı risk, annenin döküntüleri doğumu takip eden iki gün içerisinde gelişirse de vardır.

Antiviral tedavi verilmeyen lenfoproliferatif malignansisi veya solid tümörü olan çocukların %32-50'sinde suçiçeği dissemine seyretmekte, %20'sinde suçiçeği pnömonisi gelişmekte ve %7-17'sinde mortalite görülmektedir (21,29). Bu grupta hastalık daha uzun süre yeni lezyon gelişimi ile seyretmekte, pnömoni, hepatit, ensefalit ve intravasküler koagülopati çok daha sık gelişmektedir. Hastalığın ağır seyretme veya dissemine klinik gösterme riski, inkübasyon döneminde ve özellikle lezyon çıkışından önceki 5 gün içerisinde kemoterapi alınmışsa artmaktadır (31). Bir diğer risk faktörü ise döküntünün çıktığı dönemdeki absolü lenfosit sayısının 500'ün altında olmasıdır (31).

İmmun yetmezlikli çocuklarda mortaliteyi belirleyen pnömoni gelişiminin olmasıdır (57). Dissemine suçiçeği, pankreatit, nekrotizan dalak enflamasyonu, ösefajit ve enterokolit ile komplike olabilir. Bu grup hastalar ayrıca sekonder bakteriyel enfeksiyonlar açısından da artmış riske sahiptirler. Renal transplant hastalarında suçiçeği dissemine seyrederek ve özellikle trombositopeni ve hepatit sık ortaya çıkan komplikasyonlardır (34). Astma kontrolü için düşük doz steroid alan

çocuklar için genellikle artmış riskten söz edilmezken, yüksek doz steroid kullanan çocuklarda mortalitenin yüksek olduğu literatürde belirtilmektedir. Kombine immun yetmezliği, T hücre fonksiyon bozukluğu ve ayrıca adenoazin deaminaz eksikliği, nükleosid fosforilaz eksikliği, kıkırdak saç hipoplazisi ve kısa ekstremiteli cüceliği bulunan çocuklarda suçüçeği tedavisi verilmez ise fatal seyretmektedir (29).

## 2.10. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar incelemeleri, öncesinde sağlıklı olan çocukların değeriendirilmesi için gerekli değildir (17). Bununla beraber lezyonların ilk çıktığı dönemde beyaz küre sayısında göreceli olarak bir azalma olmakta ve 3-4. günden itibaren lenfositöz dikkati çekmektedir (17). Karaciğer fonksiyon testlerinde de hafif anormallik sık rastlanılan bir laboratuvar bulgusu olmaktadır. Nörolojik komplikasyonların geliştüği vakalarda beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde hafif lenfositik pleositoz (genellikle 100 hücre/ml'nin altındadır) ve bir miktar protein artışı (genellikle 200 mg/dl'nin altındadır) görülürken, glukoz düzeyi genellikle normaldir (49).

## 2.11. VZV infeksiyonlarında Tedavi

Herpes virüs infeksiyonlarının tedavisinde son yıllarda üzerinde en çok konuşulan ilaçlar nükleozid analogları (asiklovir, valasiklovir, famsiklovir vb.) ve foskarnettir.

**Nükleozid Analogları:** Antiviral etkinlik gösterebilmeleri için VZV timidin kinaz (TK) enzimi tarafından fosforile edilmeleri gereken ilaçlardır. Bu ilaç grubunun prototipi Asiklovir'dir. Yapılan kontrollü çalışmalar asiklovirin virüsün yayılmasını azalttığını, yeni lezyon oluşumunu sınırladığını ve lezyonların daha hızlı iyileşmesini sağladığını göstermektedir. Asiklovir dozu 1.5 mg/m<sup>2</sup>/gün veya 30 mg/kg/gün, üç doza bölünmüş şekildedir (63).

Asiklovir viral TK enzimi tarafından fosforile edilerek monofosfat formuna dönüşür. Monofosfat formu da hücrel enzimlerle difosfat ve trifosfat formlarına dönüştürülür. Asiklovir trifosfat miktarı, virusla infekte hücrelerde 40-100 kat artar. Asiklovir trifosfat viral DNA polimeraz enziminin substratı olan deoksiguanozin trifosfat ile yarışarak viral DNA sentezini engeller. Oral yolla uygulanan asiklovirin biyoyararlanımı %15-20 olduğundan, biyoyararlanımı daha yüksek türevleri geliştirilmiştir. Asiklovirin 6-valin esteri olan valasiklovir, gastrointestinal sistemden (GIS) oldukça iyi emilir ve karaciğerde asiklovire dönüştürülür. Böylelikle aynı dozda alınan asiklovire göre 3-5 kat daha yüksek plazma düzeyine ulaşır (64).

Asiklovirin yan etkileri oldukça sınırlıdır. Intravenöz uygulandığında bazı hastalarda hafif düzeyde ve geri dönüşlü böbrek yetmezliği saptanmıştır (64).

Son yıllarda keşfedilen bir diğer nükleozid analogu olan pensiklovir, herpes viruslarına yüksek afinitesi olan bir antiviraldir. Sadece herpes viruslarla infekte hücrelerde fosforile olur. Pensiklovir trifosfatın hücre içi konsantrasyonu asiklovir trifosfatından 30 kat daha yüksektir. Ancak DNA polimerazı inhibe etme kapasitesi daha düşük olduğundan, antiviral etkinliği asiklovirle aynıdır. Pensiklovirin de oral biyoyararlanımı düşüktür. Bu nedenle pensiklovirin de türevleri geliştirilmiştir. Pensiklovirin diasetil esteri olan famsiklovir GIS'ten çok hızla emilir (Cmax'a 15-20 dakikada ulaşılır) (64).

Nükleozid analogları içinde invitro antiviral etkinliği en yüksek olanlar brivudin ve sorivudin'dir. Her iki ilacın da oral biyoyararlanımları iyidir. Özellikle sorivudinin yarı ömrü uzun (5-8 saat) olduğundan günde tek doz uygulama ile son derece başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak sorivudin, birlikte kullanıldığında, florourasil metabolizmasını engelleyerek kemik iliği baskılanmasına ve ölüme neden olur.

Foskarnet özellikle asiklovire dirençli VZV infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda AIDS gibi uzun süre antiviral kullanımı gereken hastalarda asiklovire karşı direnç geliştiği görülmektedir. VZV timidin kinazda meydana gelen mutasyon sonucunda nükleozid analoglarının fosforilasyonu

bozulur ve antiviral etkinlikleri gerçekleşemez. Uzun süre asiklovir kullanan hastalarda tedaviye yeterli klinik yanıt alınmadığında "dirençli VZV suşu ile infeksiyon" olarak değerlendirilmeli ve tedavi foskarnet ile değiştirilmelidir. Foskarnetin dezavantajı sadece intravenöz yolla uygulanabilir olmasıdır. Foskarnet kullanan hastaların %45'inde reverzibl akut tübüler nekroz gelişmektedir. Anemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, penil ülserasyonlar diğer yan etkileridir.

## **2.12. VZV İnfeksiyonlarında Korunma**

VZV infeksiyonlarında korunma aktif ve pasif immünizasyonla sağlanabilmektedir.

**2.12.1. Pasif Immünizasyon:** VZV infeksiyonu geçiren ve bu virusa karşı kanında bol miktarda antikor taşıyan kişilerin serumundan hazırlanan immünglobulin preparatları (VZIG) ile sağlanır. Suçiçeği veya zona ile temas eden yüksek riskli hasta gruplarına (immün yetmezlikli çocuklar ve erişkinler, gebeler, annesi doğuma yakın suçiçeği geçiren yenidoğanlar, bağışık olmayan sağlık çalışanları) temas sonrası ilk 96 saat içinde uygulanır (64). VZIG sonrası bağışıklık yaklaşık 3 hafta kadar devam eder. 125U/10kg (maksimum 625U) dozda intramüsküler olarak uygulanır.

**2.12.2. Aktif Immünizasyon:** Suçiçeği aşısı ilk defa Japonya'da 1974 yılında Takahashi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Aşı suşu suçiçeği geçirmekte olan Oka isiminde bir çocuktan elde edilmiş ve bu nedenle Oka suşu olarak isimlendirilmiştir. Sağlıklı çocuklar için aşı Japonya'da ise 1986 yılında, Kore'de 1988 yılında, ABD, İsveç ve Almanya'da 1995 yılında lisans almıştır. Aşı 1995 yılından bu yana ABD'de 12-18 aylık çocukların rutin aşı takviminde önerilmektedir ve aşılama oranları %90 civarındadır (65). Suçiçeği canlı aşısıdır, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı gibi eser miktarda neomisin ve jelatin içerir. KKK ve suçiçeği aşısının kombine formu (KKKV, ProQuad) Eylül 2005'de Gıda ve İlaç idaresi (FDA) tarafından 12 ay-12 yaş çocuklarda kullanımı onaylanmıştır (76).

Aşıllama Pratiği Öneri Komitesi (ACIP) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), sağlıklı çocuklara 2 doz 0.5 mL önermektedir (66,69). Aşı dozu ne kadar fazla ise immün yanıt o kadar güçlü olmaktadır. Örneğin 600 plak oluşturan ünite (PFU) ile serokonversiyon sağlama oranı %95 kadardır (67). Genellikle OKA suşunun 200 PFU'dan yüksek dozları immünojenik bulunmuştur (68). İki doz aşı uygulanması tek doza göre suçiçeğine daha fazla koruyuculuk sağlamaktadır. Tek doz aşı yapılanların %15-20'sinde suçiçeği temas sonrasında hastalık gelişebilmektedir (69). İlk doz 12-15 aylarda yapılır, ikinci doz 4-6 yaşlarda önerilmektedir. 2-12 yaş çocuklarda en az 3 ay ara ile 2 doz aşıllama yapılmalıdır. On üç yaş üzerindeki çocuklarda en az 4 hafta ara ile 2 doz suçiçeği aşısının deri altına yapılması önerilir (66,69).

Akut lösemili olgular en az 1 yıldır remisyonda, trombosit sayısı  $>100.000/\text{mm}^3$ , T-lenfosit sayısı  $>700/\text{mm}^3$  olduğunda suçiçeği aşıllaması yapılabilir. İmmünglobulin tedavisinin suçiçeği aşısının yanıtına etkisi bilinmemektedir. Ancak olası etkisinden dolayı suçiçeği aşısı immünglobulin veya kan ürünleri (yıkılmış eritrosit dışındaki) tedavisinden en az 5 ay sonra yapılmalıdır. Ayrıca immünglobulin preparatları aşıdan sonraki 3 hafta içinde yapılmamalıdır. Eğer bu süre içinde immünglobulin verilirse 5 ay sonra suçiçeği aşısı tekrar yapılmalı veya serolojik çalışma ile antikor varlığı araştırılmalıdır (81). Yüksek doz glukokortikoid ( $\geq 2 \text{ mg/kg/gün}$  ya da  $\geq 20 \text{ mg/gün}$ ) tedavisi alan olgulara da; tedavi süresi 14 gün ve üzerinde ise glukokortikoid kesildikten 1 ay sonra aşı yapılması önerilir. Glukokortikoid tedavisini 14 günden kısa süre almış olan olgulara ilaç kesildikten 2 hafta sonra suçiçeği aşısı yapılabilir (65). Suçiçeği aşısının hafif semptomu olan ve CD4 T-lenfosit düzeyi %25 ve üzerinde olan HIV enfekte olgularda güvenilir ve immünojen olduğu bildirilmektedir (65). ACIP, 2007 yılında HIV enfekte çocuklarda CD4 T-lenfosit sayısı %15'in üzerinde ise tek antijen içeren suçiçeği aşısını önermektedir. HIV enfekte adolesan ve erişkinlerde CD4 T-lenfosit düzeyi  $200/\text{mm}^3$  ise 3 ay ara ile 2 doz suçiçeği aşısı uygulanması önerilir (69,71).

Suçiçeği aşısı tek doz uygulandıktan sonra serokonversiyon oranı 1-12 yaş çocuklarda %98, 12 yaş üzeri çocuklarda 4 hafta ara ile 2 doz aşı sonrası serokonversiyon oranı ise %99 olarak bildirilmektedir (72,73). Yapılan çalışmalarda, tek doz aşının tüm suçiçeği hastalığına karşı %85, ciddi hastalığa karşı %100 etkili olduğu saptanmıştır (74). Aşı sonrası humoral ve hücrel immüitenin 20 yıldan uzun süre devam ettiği bildirilmektedir. Astımlı çocuklarda yapılan çalışmada, inhaler steroid tedavisinin aşı yanıtını etkilemediği bulunmuştur (75). KKKV aşı sonrası gelişen antikor düzeyleri, KKK ve suçiçeği ayrı olarak uygulandığında saptanan antikor düzeylerine benzemektedir (76). KKKV aşısının ikinci dozu ilk dozdan 3 ay sonra yapıldığında ortalama geometrik antikor titresinde yaklaşık 41 kat artış saptanmıştır (76). Yapılan çalışmalarda aşılardan sonra 8. yılda koruyuculuk düzeyinin %97'den %84'e düştüğü bulunmuştur (77,78). Primer aşı başarısızlığı aşı sonrası koruyucu immün yanıtın oluşmaması olarak tanımlanırken, sekonder aşı başarısızlığı ise aşı sonrası gelişen immüitenin zamanla azalması olarak tanımlanmaktadır.

### **2.13. Suçiçeği Hastalık Yüğü**

Suçiçeği, aşı yapılmamış hemen hemen her kişiyi enfekte edebilen oldukça bulaşıcı bir enfeksiyondur. Aşı uygulamaya girmeden önce ABD'de 10.000 hastaneye yatışa ((41.-5 hastane yatışı/100000 kişi) ve 100'ü ölümlerle (0.4-0.6/1 milyon kişi) sonuçlanan yılda 4 milyon vakaya neden olan bir enfeksiyondur. Ulusal bazda ev sürveyansı ile elde edilen verilere göre yıllık insidansı 15-16 vaka/1000 kişi olarak saptanmıştır. Bu vakaların % 90'dan fazlası, suçiçeği ile ilgili hastane yatışlarının 2/3 'ü ve ölümlerin yarısı çocuk yaş grubunda görülmekteydi (79). İngiltere'de doktor bildirim bazında yapılan sürveyansta, insidansın 2.4-8.8/1000 kişi, Fransa'da 10-13.5 vaka/1000 kişi olduğu bildirilmekteydi (80). Hastalığın insidansı erişkinlerde düşük olmasına rağmen komplikasyon ve ölüm çocuklara göre 10-20 kat daha fazladır. Hastaneye yatmayı gerektiren suçiçeği komplikasyonları sıklıkla deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, dehidratasyon ve ensefalittir. Hastaneye yatış gerektirenlerin %70'i daha önce sağlıklı olan kişilerken, %11'i immün yetmezliği olan kişilerdir (80).

Hastalığın insidansı 5-9 yaş grubundaki çocuklarda yüksek olmasına rağmen aşının uygulamaya girdiği 1995 öncesinde 1990'lı yıllarda daha erken yaşlara kaydığı (1-4 yaş) görülmüştür (81). Aynı tarihlerde Fransa, İtalya, İngiltere gibi ülkelerde de benzer şekillerde hastalığın görülme yaşının daha erken yaşlara (<5 yaş) kaydığı gözlemlenmiştir (80).

#### **2.14. Suçiçeği Aşısının Etkinliği**

Suçiçeği aşısının çok efektif bir aşı olduğu gösterilmiştir. Ruhsatlandırma öncesi yapılan kontrollü klinik çalışmalarda suçiçeğini önlemede etkinliğinin % 70-90, ağır suçiçeğini önlemede etkinliğinin % 95 olduğu gösterilmiştir (82). Ruhsat aldıktan sonra salgın sırasında yapılan bir çalışmada su çiçeğini önlemede % 86 (% 95 güven aralığı=GA % 73–92) ve orta ve ağır su çiçeğini önlemede % 100 (GA % 96-100) etkin olduğu saptanmıştır (83). Aşılanmamış kişilerle karşılaştırıldığında, aşılanmışlarda vahşi virüsle karşılaşmadan sonra daha hafif hastalık gelişmekte ve daha az süre okuldan ya da kreşten uzak kalmakta. Vahşi tip Varicella-Zoster Virüs (VZV) ile karşılaşma sonrası “Breakthrough” hastalık her yıl aşılanmışların % 1-4'ünde meydana gelir. “Breakthrough” hastalık süresi genellikle kısadır ve 50'den daha az lezyon çıkması ve düşük derecede veya normal ateşle karakterizedir.

#### **2.15. Aşının Bağışıklık Süreci**

ABD'de ruhsat öncesi yapılan çalışmalarda aşılamaı takiben bağışıklığın zamanla azalacağı ile ilgili kuşkular oluşmuş olmasına rağmen en azından 11 yıl, Japonya'da yapılan çalışmalarda 20 yıl hastalığa karşı koruduğu gösterilmiştir (84,85). Bu çalışmaların yapıldığı dönemde toplumda dolaşımda önemli miktarda vahşi tip VZV bulunmaktaydı ve aşılanmış kişilerde subklinik enfeksiyona sebep olarak bağışıklığın artmasına yol açmış olabilir. Diğer canlı virüs aşılarından (kızamık, kızamıkçık gibi) kazanılan deneyimler bağışıklığın hayat boyu yüksek kaldığını düşündürmektedir. Bu aşılar da yapıldığı gibi ikinci doz aşığı yapmanın

nedeni, zamanla bağıışıklığın azalmasından dolayı değil ilk doza cevap vermeyen çocuklarda bağıışıklığın sağlanması içindir (80).

## **2.16. Suçiçeği Epidemiyolojisi Üzerine Aşısı Etkisi**

Suçiçeği aşısının küçük çocuklarda kullanımının ciddi suçiçeği hastalığı için risk taşıyan erişkin kohort'u oluşturacağı ile ilgili şüpheler vardır. Son zamanlarda ABD'de 30 yaşından büyük erişkinlerin % 2'sinden azı suçiçeğine hassastır. Suçiçeği aşısının kullanımının artması vahşi tip VZV dolanımını azaltacaktır. Bu şekilde doğal enfeksiyonla karşılaşmamış veya aşılammamış çocukların adolesan veya erişkin yaşama enfeksiyona hassas kişiler olarak girme ihtimalini artıracaktır. Matamatiksel modeller çocuklarda suçiçeği aşılama oranlarının % 90'dan daha fazla olması durumunda, vakaların büyük bir kısmının ileri yaşlarda meydana geleceğini, ancak suçiçeği hastalık yükünün hem çocuklarda hem de erişkinlerde azalacağını tahmin etmektedir. Bununla birlikte eğer küçük çocuklarda aşılama oranları düşük kalırsa, erişkin yaşamda hassas kalacak kişilerin sayısı artacaktır (86).

## **2.17. Aşı Yan Etkileri**

Suçiçeği aşısı sonrasında olguların %3-5'inde enjeksiyon yerinde lokalize döküntü görülebilmekte, yine olguların %3-5'inde aşılama sonrası 1 ay içinde yaygın suçiçeği benzeri döküntü gelişebilmektedir (55). Çocukların yaklaşık %20'sinde enjeksiyon bölgesinde ağrı, hassasiyet ya da kızarıklık görülebilmektedir. Aşı sonrası deri lezyonu gelişen olgulardan temaslı kişilere nadiren suçiçeği geçişi bildirilmektedir (91,92). Suçiçeği aşı sonrasında immün yetmezlikli ve sağlıklı kişilerde herpes zoster bildirilmesine rağmen, doğal enfeksiyon sonrası görülen herpes zoster enfeksiyonuna göre çok düşük sıklıktadır (65).

## 2.18. Aşının Kontrendikasyonları

1) Bugüne kadar aşuya bağlı teratojeniteye dair bir bulgu olmamakla birlikte hamile olanlar veya bir ay içinde hamile kalması muhtemel olan bayanlar.

2) Jelatin ve neomisine allerjisi olanlar.

3) Aktif tüberkülozu olanlar.

4) Malign hastalığı olanlar (lenfosit sayısı < 1200/mm<sup>3</sup> olanlar).

5) 20mg/gün'den daha yüksek dozda steroid kullananlar (steroid kesildikten sonraki 3 ay dahil).

6) Son 5 ay içinde immün globulin veya VZIG uygulananlar.

Bunlar dışında aşılanan kişiler aşıdan sonraki 6 hafta boyunca salisilat (aspirin) kullanmaktan kaçınmalıdır (Reye Sendromu riski açısından) (64).

## 2.19. Temas Sonrası Profilaksi

Temas sonrası 3 gün içinde aile bireylerine profilaksi amacıyla suçiçeği aşu uygulandığında hastalığın gelişmediği gözlenmiştir (93). Varisella zoster immünglobulin (VZIG) yüksek varicella antikoru içeren plazmadan hazırlanan purifiye insan immün globulin preparatıdır. Suçiçeğine karşı duyarlı olan immün yetmezlikli olgular ve gebelere temas sonrasında ilk 96 saat içinde 125 ünite/kg (maksimum 625 ünite) önerilmektedir (94). Bu süre içinde VZIG bulunamazsa intravenöz immünglobulin tedavisi verilmelidir. Ev içi teması olan duyarlı çocuklara profilaktik olarak asiklovir oral 40-80 mg/kg/ gün, 4 doza bölerek verildiğinde, olguların %16'sında suçiçeği geliştiği, asiklovir verilmeyenlerde ise %100 suçiçeği geliştiği görülmüştür (95). Ancak yeterli veri olmadığı için sağlıklı kişilere ve immün yetmezliği olanlara rutin asiklovir profilaksisi önerilmemektedir (69).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma alanı olarak Manisa merkezde bulunan ilköğretim okulları seçilmiştir. Manisa İl Milli Eğitim Müdürlüğünden sözlü ve yazılı izin alınmıştır.

#### **Çalışmaya Alınan Kişiler**

Manisa il merkezinde yaşayan ve ilköğretim okullarına giden 7-15 yaş aralığındaki öğrenci sayısı, ilgili resmi kuruluşlardan öğrenilerek, çalışmaya alınacak minimum öğrenci sayısı belirlendi.

Toplam 31.136 öğrenci için, %75 suçiçeği prevalansına göre, %95 güven aralığında, 0.05 hata payı ile, tabakalı örneklem seçim yöntemine göre seçilerek, kent ve gecekondulu olmak üzere toplam dokuz ilköğretim okulundan, 573 öğrenci, örnekleme girecek öğrenci sayısı olarak belirlendi.

Yaşları 7-15 arası değişen, Manisa il merkezindeki ilköğretim okullarında okuyan öğrencilerin, ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek izin alındı ve anket formu araştırmacı tarafından dolduruldu.

Öğrencilerden steril şartlardan tek kullanımlık enjektörler vasıtasıyla 4 ml venöz kan alındı ve mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekler, 4000 devir/dakika hızla, 15 dakika santrüfjlenerek serumlarına ayrıldı ve 1.5 ml'lik ependorf tüplere aktarılarak saklanmak üzere -20 °C'daki dondurucuya kaldırıldı.

## **Serolojik Değerlendirme**

Saklanan serumlarda VZV'a spesifik IgG antikor düzeyleri, tam otomatik ELISA (enzym-linked immunosorbent assay) yöntemiyle (Radim S.p.A. EIA sistem, İtalya) araştırıldı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda testler çalışıldı, geçerlilik (validite) kriterleri değerlendirildi ve serum örneklerinin absorbans değerleri cut-off kontrol değeriyle karşılaştırılarak altındaki değerler negatif, üstündeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

### **Araştırmada Kullanılan Bağımlı Değişkenler**

-Varicella Zoster IgG pozitifliği

### **Araştırmada Kullanılan Bağımsız Değişkenler**

- Çocuğun yaşı
- Çocuğun cinsiyeti
- Çocuğun yaşadığı bölge (kent/gecekondu)
- Annenin eğitim durumu
- Babanın eğitim durumu
- Çocuğun Suçiçeği geçirdiği yaş
- Evde yaşıyan kişi sayısı

## **İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmede veriler bilgisayara SPSS (Statistical package for the social science) 10.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlarda bağımsız iki gruba ait oranları karşılaştırırken "Ki-kare" testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmaya başlanmadan önce T.C. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 02.08.2009 tarih ve 0162 nolu karar ile izin alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya Manisa ilinde kent ve gecekodu bölgelerinde yaşayan ilköğretim okullarında okuyan 7-15 yaş arasında 265 erkek(%46,2) ve 265 kız (%53,8) olmak üzere toplam 573 kişi katılmıştır. Bu çocukların 357'si kent (%62.3) ve 216'sı (%37.7) gecekodu bölgesinde yaşamaktaydı.

### Araştırmaya Katılan Öğrencileri Sosyodemografik Dağılımları

**Tablo 1. Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Cinsiyetlerine Göre Dağılımı**

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kız	308	53,8
Erkek	265	46,2
Total	573	100

**Tablo 2. Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaş Gruplarına Göre dağılımı**

Yaş	Sayı	Yüzde
7	65	11,3
8	66	11,5
9	66	11,5
10	88	15,4
11	102	17,8
12	81	14,1
13	58	10,1
14	37	6,5
15	10	1,7
Total	573	100

**Tablo 3. Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Suççeği Geçirdikleri Yaşa Göre Dağılımı**

<b>Suççeği geçirdiği Yaş</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Geçirmemiş	174	40,75
0-2 Yaş	72	16,9
2-6 Yaş	118	27,6
>6 Yaş	63	14,75
Total	427	100

**Tablo 4. Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Yaşadıkları Yerlere Göre Dağılımı**

<b>Bölge</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Gecekondu	216	37,7
Kent	357	62,3
Total	573	100

**Tablo 5. Araştırmaya Katılan Çocukların Evde Yaşayan Kişi Sayısına Göre Dağılımı**

<b>Evdeki Kişi Sayısı</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
4 ve daha az kişi	316	55,1
4'ten fazla kişi	257	44,9
Total	573	100

Evde 4 kişi ve daha az yaşayan aileler çekirdek aile, 4 kişiden fazla yaşayanlar kalabalık aile olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 6. Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Anne Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı**

<b>Anne Eğitimi</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Okur-yazar Değil	87	15,2
İlkokul mezunu	256	44,7
Ortaokul mezunu	62	10,8
Lise mezunu	122	21,3
Yüksekokul/üniversite mezunu	46	8
Total	573	100

**Tablo 7. Araştırmaya Katılan Öğrencilerin Baba Eğitim Durumlarına Göre Dağılımı**

<b>Baba Eğitimi</b>	<b>Sayı</b>	<b>Yüzde</b>
Okur-yazar Değil	27	4,7
İlkokul mezunu	256	44,7
Ortaokul mezunu	77	13,4
Lise mezunu	130	22,7
Yüksekokul/üniversite mezunu	83	14,5
Total	573	100

### **Suçiçeği Antikor Durumu ve Bunu Etkileyen Faktörler**

Çalışmaya katılan çocukların %61,6'sında (353 çocuk) suçiçeği antikoru pozitif, %38,4'ünde (220 çocuk) ise negatif bulunmuştur (Tablo 8).

**Tablo 8. Araştırmaya Alınan Öğrencilerin Suçiçeği Antikor Durumu**

VZV IgG	Sayı	Yüzde
Negatif	220	38,4
Pozitif	353	61,6
Total	573	100

### **Yaş Gruplarına Göre Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Yaş gruplarına göre suçiçeği seropozitifliği 7-9 yaşta %51.3, 10-12 yaşta %66,8, 13-15 yaşta %67.6 idi. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde suçiçeği seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Beklendiği şekilde yaş arttıkça suçiçeği seropozitifliği de artmaktadır (Tablo 9).

**Tablo 9. Yaş Gruplarına Göre Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Yaş Grubu	VZV IgG		p değeri
	Negatif (Sayı/%)	Pozitif(Sayı/%)	
7-9 yaş	96 / %48,7	101 / % 51,3	0,001
10-12 yaş	90 / %33,2	181 / %66,8	
13-15 yaş	34 / %32.4	71 / %67,6	
Total	220 / %38,4	353 / %61,6	

### **Cinsiyete Göre Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Suçiçeği seropozitifliği erkeklerde %60,4 (160 çocuk), kızlarda ise %62,4 (193 çocuk) olup Suçiçeği seropozitifliği ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Cinsiyete Göre Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Cinsiyet	VZV IgG		p değeri
	Negatif(Sayı/%)	Pozitif(Sayı/%)	
Kız	115 / %37.3	193 / %62,7	0,317
Erkek	105 / %39.6	160 / %60,4	
Total	220 / 38,4	353 / %61.6	

**Suçiçeği Geçirme Yaşına Göre Antikorların Dağılımı**

Suçiçeği geçirmediği belirtilen çocuklarda suçiçeği seropozitifliği %47,1 (82 çocuk), 0-2 yaşında geçirenlerde %70,8 (51 çocuk), 2-6 yaşında geçirenlerde %70,3 (83 çocuk) ve 6 yaşından büyükken geçirenlerde %73 (46 çocuk) idi. Suçiçeği geçirme yaşı ile Suçiçeği seropozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu ( $P<0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Suçiçeği Geçirme Yaşına Göre Antikorların Dağılımı**

Geçirme Yaşı	VZV IgG		p değeri
	Negatif (Sayı/%)	Pozitif (Sayı/%)	
Geçirmemiş	92 / %52,9	82 / %47,1	0,000
0-2 Yaş	21 / %29,2	51 / %70,8	
2-6 Yaş	35 / %29,7	83 / %70,3	
>6 yaş	17 / %27	46 / %73	
Total	165 / %38,6	262 / %61,4	

**Annelerin Eğitim Durumuna Göre Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Suçiçeği seropozitifliği annesi okur-yazar olmayan çocuklarda %65,6 (57 çocuk), ilkokul mezunu olanlarda %60,2 (154 çocuk), ortaokul mezunu olanlarda %61,3 (38 çocuk), lise mezunu olanlarda %61,5 (75 çocuk) ve

yüksekokul/üniversite mezunu olanlarda %63 (29 çocuk) idi. Annenin eğitim durumu ile Suçiçeği seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ( $p>0.05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Annelerin Eğitim Durumuna Göre Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Eğitim Durumu	VZV IgG		p değeri
	Negatif (Sayı/%)	Pozitif (Sayı/%)	
Okur-yazar Değil	30 / %34,5	57 / %65,6	0,934
İlkokul mezunu	102 / %39,8	154 / %60,2	
Ortaokul Mezunu	24 / %38,7	38 / %61,3	
Lise Mezunu	47 / %38,5	75 / %61,5	
Yüksekokul/Ünv	17 / %37	29 / %63	
Total	220 / %38,4	353 / 61,6	

#### **Babaların Eğitim Durumu İle Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Suçiçeği seropozitifliği babaları okur-yazar olmayan çocuklarda %70,4 (19 çocuk), ilkokul mezunu olanlarda %61,6 (157 çocuk), ortaokul mezunu olanlarda %66,2 (51 çocuk), lise mezunu olanlarda %60,8 (79 çocuk) ve yüksekokul/üniversite mezunu olanlarda %56,6 (47 çocuk) idi. Babaların eğitim durumu ile Suçiçeği seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo13).

**Tablo 13. Babaların Eğitim Durumu İle Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Eğitim Durumu	VZV IgG		p değeri
	Negatif (Sayı/%)	Pozitif (Sayı/%)	
Okur-Yazar Değil	8 / %39,6	19 / %70,4	0,646
İlkokul Mezunu	99 / %38,7	157 / %61,3	
Ortaokul Mezunu	26 / %33,8	51 / %66,2	
Lise Mezunu	51 / %39,2	79 / %60,8	
Yüksekokul/ünv	36 / %43,4	47 / %56,6	
Total	220 / %38,4	353 / %61,6	

### Evde Yaşayan Kişi sayısı ile Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı

Evde yaşayan kişi sayısı dört yada altında olan çocuklarda Suçiçeği seropozitifliği %62 (196 çocuk), beş ya da daha fazla olan çocuklarda %61,1 (157 çocuk) idi. Evde yaşayan kişi sayısı ile suçiçeği seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Evde Yaşayan Kişi sayısı ile Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı**

Evdeki Kişi Sayısı	VZV IgG		p değeri
	Negatif(Sayı/%)	Pozitif (Sayı/%)	
4 ve 4'ten Az	12 / %38,4	196 / %62	0,443
4'ten fazla	100 / %38,9	157 / %61,1	
Total	220 / %38,4	353 / %61,6	

Aile bireyleri 4 kişiye kadar olanlar çekirdek aile, dörtten fazla olanlar ise kalabalık aile olarak kabul edilmiştir.

### Yaşadıkları Yerlere Göre Suçiçeği Antikorlarının Dağılımı

Çalışmaya katılan öğrencilerden gecekondu bölgesinde yaşayanlarda suçiçeği seropozitifliği %60.6 (131 çocuk), kentte yaşayanlarda %62,2 (222 çocuk) idi. Çocukların yaşadıkları yerler ile suçiçeği seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $P>0.05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15. Araştırmaya katılan öğrencilerin yaşadıkları yerlere göre Suçiçeği antikorlarının dağılımı**

Yaşanan Yer	VZV IgG		P değeri
	Negatif (Sayı/%)	Pozitif (Sayı/%)	
Gecekondu	85 / %39,4	131 / %60,6	0,39
Kent	135 / %37,8	222 / %62,2	
Total	220 / %38,4	353 / %61,6	

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda Manisa ilinde yaşayan ve ilköğretimde okuyan 7-15 yaş grubundaki sağlıklı çocukların suçiçeği antikor seroprevalansı %61.6; suçiçeği seropozitifliği 7-9 yaş arasında %51,3, 10-12 yaş arasında %66,8, 12-15 yaş arasında %67,6 olarak saptanmıştır. Yaş gruplarına göre suçiçeği seropozitifliğinin yaş ilerledikçe arttığı görülmektedir. Bu artış istatistiksel olarak ta anlamlı saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda; Türkmen ve arkadaşlarının 1998 yılında Aydın ve Adana’da toplam 27 ilköğretim okulunda, beşinci sınıfta okuyan 3052 çocukta yaptıkları seroprevalans çalışmasında Adana ilinde %78, Aydın ilinde ise %69.3 olarak saptamışlardır (1). Kanra ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları toplam 9 şehirden 4800 çocuk ile Türkiye’deki suçiçeği seroprevalansını saptamak için yaptıkları çalışmada, 6 yaşında %60, 8 yaşında %80, 10 yaşında %85 ve 10 yaşından büyüklerde ortalama %85-90 olarak bulmuşlardır (96). Erzurum’da 2005 yılında 568 çocukta yapılan seroprevalans çalışmasında 0-15 yaş arasında seroprevalans %78, 7 yaşında %70 ve 10 yaşında %92.31 saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda da yaş ilerledikçe seropozitifliğin istatistiksel olarak anlamlı arttığı görülmüştür.

Kurugöl ve arkadaşlarının 2005 yılında Kıbrıs’taki Türk popülasyonunda suçiçeği seroprevalansını saptamak için yaptığı çalışmada, 2-3 yaşında %25.1, 4-5 yaşında %55, 6-7 yaşında %78, 8-9 yaşında %85, 9 yaşından sonrasında seroprevalansın yavaşça arttığını ve 21-25 yaşlarında %96 ya kadar çıktığını saptamışlardır (97). İtalya’da 3179 çocukta yapılan çalışmada 10-14 yaş grubunda suçiçeği seroprevalansı %82.1 (98), yine Yunanistan’da 14 yaş altındaki çocuklarda Suçiçeği seroprevalansı %61 olarak rapor edilmiştir (99). Kanada’da 1235 çocuk ile yapılan çalışmada suçiçeği seroprevalansı 5 yaşında %44, 15

yaşında %88.9 (100), Madrit'te 2008 yılında yapılan çalışmada 11 yaş seroprevalansı %90 (101), Polonya'da 2009 yılında 9 yaş üstü 1300 kişide yapılan çalışmada ise 1-19 yaş arası suçiçeği seroprevalansı %76.6 saptanmıştır (102). Yine İspanya'da 2008 yılında 1324 çocuk ile yapılan seroprevalans çalışmasında 5-9 yaş arasında %82, 10-14 yaş arasında %91.1 ve 15-24 yaş arasında %94.9 bulunmuştur (103).

Çalışmamızda anne ve baba eğitim düzeyi, evde yaşayan kişi sayısı ve kentte ya da gecekonduda oturma ile suçiçeği seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Araştırmaya katılan çocuklar suçiçeği geçirme yaşına göre değerlendirildiğinde, ilk 2 yaşına kadar geçirenlerin suçiçeği seropozitifliği %70.8, 2-6 yaş arasında geçirenlerin %70.3, altı yaşından sonra geçirenlerin %73 idi. Ayrıca suçiçeği geçirmediği belirtilen çocukların ise %47,1'inde suçiçeği seropozitifliği saptanmıştır. Literatürde de benzer sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin Lieu ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; 7-12 yaşındaki okul çocuklarının suçiçeği geçirme öyküleri sorgulandıktan sonra suçiçeğinin seroprevalansı araştırılmış, suçiçeği öyküsü olmayan veya belirsiz olanlarda %9 - %68 oranında seroloji bulgusu saptanmıştır (104). Ronan ve ark.'nın (105) çalışmasında ise suçiçeği geçirmediğini belirten ergenlerin yaklaşık % 70-80'inin antikor taşıdıkları bildirilmiştir. Benzer şekilde, Kanra ve ark.'nın (106) yaptığı çalışmada, suçiçeği öyküsü olmayan üniversite öğrencilerinin % 80'inde antikor pozitifliği saptanmıştır.

Suçiçeği, çocuklarda en sık rastlanan enfeksiyon hastalıklarından biridir ve küçük çocuklarda genellikle hafif gidişli ve kendini sınırlayan bir hastalık olması nedeniyle de birçok ülke tarafından rutin çocukluk aşılama programına katılmamıştır. Ancak, bu hastalığın hafif bir hastalık olarak algılanması hatalıdır ve

mortalite ve morbidite riskleri hastalığın oluşturduğu yükü önemli ölçüde arttırmaktadır. Örneğin İngiltere, Galler ve Avusturya'da mortalitenin, her 100.000 kişi yılı için 0,030-0,048 olduğu öngörülmektedir (107).

VZV' nin edinildiği yaş ile birlikte komplikasyon riski de arttığından aşılama programları ile ciddi hastalığın gelişmesi önlenabilir.

Çocuklarda Suçiçeğinin orta ile şiddetli arasındaki belirtilerine karşı aşının koruyuculuğu %100'e yakın bulunmuştur (107).

Ayrıca suçiçeği enfeksiyonu menenjit, ensefalit ve bakteriyel süperenfeksiyon gibi ciddi ve maliyeti yüksek komplikasyonlara neden olabilmektedir. Çocuklarına bakmak için işlerinden izin alan ebeveynler nedeniyle de suçiçeğinin toplumsal maliyeti oldukça artmaktadır.

Aşı kullanıma girdikten sonra ABD'de suçiçeği ile ilgili hastaneye yatış sayısı ve oranları ve bunlarla ilişkili maliyet % 75-88 azalmıştır. 1994 yılı ile karşılaştırıldığında 2002 yılında % 74 oranında hastane yatışında ve vaka sayısında azalmanın getirisi 62.8 milyon dolar olduğu tahmin edilmektedir (89).

Ülkemizde suçiçeğinin toplum düzeyinde komplikasyonlarını bildiren çalışmalar son derece kısıtlıdır. İzmir'de yapılan bir çalışmada suçiçeği geçirenlerin hastaneye herhangi bir komplikasyon nedeni ile yatma riskinin 6.3/100 000 olduğu bildirilmiştir (90).

1994-1996 yıllarında ABD ve Almanya'da suçiçeği aşısının 12-18 aylarda rutin bağışıklama şemasına girmesi durumunda maliyet etkinliğini değerlendiren

çalışmalarda, her ne kadar tasarruf edilen maliyet ve maliyet etkinlik oranları farklı da olsa, maliyet etkin bulunmuştur (87,88).

Bağışıklığın yeniden canlanması stratejisini benimseyen örnekler, aşılama sonrası Herpes Zoster insidansının artacağını öngörmektedir. Oysa ABD’de 1996 yılında başlatılan genel aşılama programı sonrasında suçiçeği insidansındaki azalma ile Herpes zoster insidansındaki artış arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır (107). Ancak aşılama programı ABD’de 1995 yılında başladığından, bu etkilerin değerlendirilmesi için henüz erken olabilir. Çünkü literatürde bu konu ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Örneğin Yih ve arkadaşları 1999 ile 2003 yılları arasında, 25-44 yaş arasında ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde herpes Zoster insidansının arttığını göstermişlerdir (108). Bu konu ile ilgili önümüzdeki yıllarda yapılacak çalışmalar ile daha net sonuçlar elde edilebilir.

Dünyada 3 adet tek antijenli VZV aşısı ve bir adet te karma aşı (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak-Suçiçeği/KKK-V) mevcuttur. Tek antijenli aşılama ile yapılan çalışmalarda etkinliği %85 ile %97 arasında saptanmış, KKK-V karma aşısı ile yapılan bir çalışmada da koruyuculuğun %95 olduğu bildirilmiştir (107).

Yapılan çalışmalar ve sonrasında oluşturulan matematiksel modellere göre, çocuklarda suçiçeği aşılama oranlarının % 90’dan daha fazla olması durumunda, vakaların büyük bir kısmının ileri yaşlarda meydana geleceği, ancak suçiçeği hastalık yükünün hem çocuklarda hem de erişkinlerde azalacağı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte eğer küçük çocuklarda aşılama oranları düşük kalırsa erişkin yaşamda hassas kalacak çocukların sayısı artacaktır (86).

Rozenbaum, Von Hoek ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları, dünyada suçiçeği maliyet-etkinlik çalışmalarının tümünün değerlendirdiği, suçiçeği aşılama programının maliyet-etkinliği derlemesinde, çalışmaların neredeyse tümünde

toplumsal açıdan erken çocukluk aşılama programının maliyet-etkin olduğu, hatta tasarruf sağladığı ortaya koyulmuştur (107).

Herpes Zoster üzerindeki yeni maliyet oranı değerleri, bir çalışmada ötekine göre 1.45-19.33 arasında değişkenlik göstermektedir. Suçiçeği aşılmasının Herpes Zoster insidansı üzerine negatif etkisini kapsayan iki çalışmada, pozitif net gider elde edilmiştir (110).

Toplumsal açıdan elde edilen tasarrufların büyük bölümü, dolaylı harcamaların engellenmesi yoluyla elde edilmiştir. Sağlık hizmeti açısından bakıldığında bu giderler dikkate alınmadığından, bu açıdan sonucun kötü olması doğaldır.

Sadece 5 çalışmada sağlık hizmeti açısından bakıldığında pozitif yarar-maliyet oranı elde edilmiştir. Bu çalışmalardan ikisi Almanya tarafından yürütülmüş, birinde Almanya ve Fransa birlikte yer almış, kalanlarda İtalya ve İsrail'de odaklanmıştır. Ancak Almanya ve Fransa'daki sağlık hizmetlerinin farklı olması karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Çünkü bu ülkelerde anne veya babaya iş kayıplarına bağlı yükün %70-90'ı ilk gün ya da üç gün sonra ödenmektedir. Bu da çalışmaların her ülkenin kendi ekonomi ve sağlık politikasına göre değiştiğinin göstergesidir (107).

Çocuklardaki suçiçeği ve erişkindeki Herpes Zoster insidansı arasındaki kesin ilişki tam bilinmemektedir. Çocuklukta rutin suçiçeği aşılmasının, erişkinde Zoster epidemiyolojisi üzerindeki genel etkisi güncellenmiş varsayımları kapsayan dinamik örnekler kullanılarak daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Özellikle suçiçeği hastaları ile erişkin arasındaki temasın sıklığına ve temasın, erişkindeki özgül bağışıklığın yeniden canlanması üzerindeki gerçek etkilerine ilişkin varsayımlar son derece önemlidir. Son olarak bir zoster aşısı da bulunduğu için çocuklarda suçiçeği aşılması, gelecekte yapılacak ekonomik araştırmalarda

zoster aşılama programı ile birlikte uygulandığında, maliyet-etkinliğin ne olacağı araştırılmalıdır. Çünkü bebeklerde rutin aşılama programı, yaşlı erişkinlerde zoster olgularının artmasına yol açabileceği varsayımına göre rutin aşılamamanın sağlığa ve ekonomiye katkısı etkisiz kalabilir.

Sonuçta; suçiçeği aşı ile korunabilir bir hastalıktır ve hastalığın kendisi dünyanın en bulaşıcı hastalıklarından birisidir. Genelde kendi kendini sınırlamasına rağmen ciddi komplikasyonları mevcuttur. Morbidite ve mortalite yüzdesi düşük olmasına rağmen hastalığın sıklığı gözönüne alındığında komplikasyon gelişmiş hasta sayısının yüksek olduğu da kaçınılmazdır. Ayrıca yapılan maliyet-etkinlik çalışmalarında rutin aşılamamanın maliyet etkin bulunduğu da aşikardır. Rutin aşılama programlarının olduğu ülkelerde de morbidite ve mortalitenin belirgin azaldığı görülmüştür. Ülkemizde maliyet-etkinlik çalışmalarına ihtiyaç vardır. Maliyet-etkinlik çalışmaları yapılarak ülke politikasına uygun bir strateji geliştirilmelidir. Tüm yurttaki ileri çalışmalar yapılarak rutin aşılamamanın Herpes Zoster insidansı üzerine etkilerini gösteren çalışmalara gerek olduğu kanısına varılmıştır.

Bu nedenle yüksek riskli grupların aşılanması mantıklı bir seçenek olarak kabul edilebilir.

## 6.KAYNAKLAR

- 1) Türkmen,Buğdaycı,sönmez; 0-12 yaş grubu çocuklarda suçiçeği geçirme sıklığı; Ç.Ü. Dergisi, cilt 26, 2001:137-141
- 2)Kayser FH, Bienz KA, Eckert j, Lindenmann J. Medical Microbiology. ed. New York: George Thieme Verlag,1992'den çeviren Küçüker Anğ M, Tümbay E, Anğ Ö. Tıbbi Mikrobiyoloji. Sekizinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997:300-314.
- 3) Ertürk M.Herpes Simpleks Virusları.Editör:Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Birinci baskı, Ankara:Güneş Kitabevi, 1999: 815-827.
- 4) Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G. Varicella zoster virus infections: Biology, natural history, treatment and prevention. Ann Intern Med. 1988; 108: 221-37.
- 5) Cohen JI, Straus SE. Varicella-zoster virus and its replication. İn: Fields BN, Knipe DM,Howley PM (eds). Fields Virology. Philedelphia: Lippincott-Raven; 1996: 2525-45.
- 6) Straus SE. Introduction to Herpesviridae. İn:Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1557-64.
- 7) Weller TH, Witton HM. The etiologic agents of varicella and herpes zoster: Serologic studies with the viruses as propagated in vitro. J Exp Med. 1958; 228: 336-7.
- 8) Rapp F, Vanderslice D. Spread of zoster virus in human embriyonic lung cells and the inhibitory effect of idoxyuridine. Virology 1964;22:321.
- 9) Mahalingam R, Wellish M, Wolf W, Ducland AN, Cohrs R, Vafai A et al. Latent varicella-zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. N Engl J Med. 1990; 323:627-31.
- 10) Hyman RW, Ecker JR, Tenser R. Varicella-zoster virus RNA in human trigeminal ganglia. Lancet 1983; 2: 814-6
- 11) Gilden DH, Rozenman y, Murray R . Detection of varicella-zoster virus nucleic acid in neurons of normal human thoracic ganglia. Ann Neurol. 1987; 22:377-80



- 26) Linder N, Ferber A, Kopilov U, et al. Reported exposure to chickenpox: a predictor of positive anti-varicella-zoster antibodies in parturient women. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:423-6.
- 27) Ronan K, Wallace MR. The utility of serologic testing for varicella in an adolescent population. *Vaccine* 2001; 19:4700-2.
- 28) Villasis-Keever MA, Pena LA, Miranda-Novales G, et al. Prevalence of serological markers against measles, rubella, varicella, hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among Medical residents in Mexico. *Prev Med* 2001; 32:424-8.
- 29) CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMMR* 1996; 45 (NO. RR-11).
- 30) CDC. Prevention of varicella: update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMMR* 1999; 48 (No. RR-6).
- 31) Arvin AM. Varicella zoster virus: molecular virology and virus-host interactions. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4:442-449
- 32) Herel Z, Ipp L, Riggs S, Vaz R, Flanagan P. Serotesting versus presumptive varicella vaccination of adolescents with a negative or uncertain history of chickenpox. *J Adolesc Health* 2001; 28:26-9.
- 33) Struawing JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC. The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US Navy and Marine Corps recruits. *Am J Public Health* 1993; 83:1717-20.
- 34) Fehr T, Bossart W, Wahl C, Binswanger U. Disseminated varicella infection in adult Renal allograft recipients: four cases and a review of the literature. *Transplantation* 2002; 73:608-11.
- 35) Morgan R, King D. Shingles: a review of diagnosis and management. *Hosp Med* 1998; 59:770-6.
- 36) Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001; 21:545-549.
- 37) Goldmann DA. Transmission of infectious diseases in children. *Pediatr Rev* 1992; 13: 283-293
- 38) Drwal-Klein LA, O'Donovan CA. Varicella in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 938-949

- 39) Mahalingam R, Kennedy PG, Gilden DH. The problems of latent Varicella Zoster Virus in human ganglia: precise cell location and viral content. *J Neurovirol* 1999; 5: 445-448
- 40) Weller TH. Varicella and Herpes Zoster: a perspective and overview. *J Infect Dis* 1992; 166 suppl 1: S1-S6
- 41) Arvin AM. Immune responses to varicella zoster virus. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 529-570
- 42) 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.
- 43) Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Star SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 91: 17-22.
- 44) Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of Group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990; 336: 1167-71.
- 45) Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, et al. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in southern California. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 146-50.
- 46) Peterson CL, Mascola L, Chao SM, et al. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J Pediatr* 1996; 129: 529-36.
- 47) Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P. Infections of the nervous system caused by varicella zoster virus: a review. *Intervirology* 1997; 40: 72-84.
- 48) Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complication of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342: 635-45.
- 49) Tseng HW, Liu CC, Wang SM, Yang YJ, Huang YS. Complications of varicella in children: emphasis on skin and central nervous system disorder. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33: 248-52.
- 50) Larsen SU. Reye's syndrome. *Med Sci Law* 1997; 37: 235-341.
- 51) Valencia AM, Quevedo FW, Quintos LS. Reye's syndrome: not of historical interest only. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1011-2.
- 52) Chua HC, Tjia H, Sitoh YY. Concurrent myelitis and Guillain-Barre syndrome after varicella infection. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 643-4.

- 53) Feldman S, Crout JD, Andrew ME. Incidence and natural history of chemically defined varicella-zoster virus hepatitis in children and adolescents. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:33-6.
- 54) Borum ML, Zimmerman HJ. Hepatitis associated with varicella infection in an immunocompetent adult. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23:165.
- 55) Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108:E79.
- 56) Rand MI, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998; 19:253-9.
- 57) Roberts N, Peek GJ, Jones N, Firmin RK, Elbourne D. Deaths from chickenpox. Extracorporeal membrane oxygenation has important role. *BMJ* 2002; 324:610-1.
- 58) Jones AM, Thomas N, Wilkins EG. Outcome of Varicella pneumonitis in immunocompetent adults requiring treatment in a high dependency unit. *J infect* 2001; 43:135-9.
- 59) Gearte SC, Tarver RD. Diagnostic case study: varicella pneumonia. *Semin Respir infect* 1998; 13:353-5.
- 60) Haris RE, Rhoades ER. Varicella pneumonia complicating pregnancy: Report of a case and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1965; 25:734-40.
- 61) McCarter-Spaulding DE. aricella infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30:667-73.
- 62) Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; 20:548-54.
- 63) Wallace MR, Bowler WA, Murray NB ve ark. Treatment of adult varicella vwith oral acyclovir: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 358-63.
- 64) Snoeck R, Andrei G, Declercq E. Current Pharmacological Approaches to the therapy of varicella-zoster virüs infections: a guide to treatment. *Drugs* 1999; 57(2): 187-206.
- 65) Rhonda GK, Straus SE. Postherpetic neuralgia: pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med.* 1996; 355: 32-42.

- 66) Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose Varicella immunization schedule. *Pediatrics* 2007; 120: 221.
- 67) Andre F. Summary of clinical studies with the Oka live varicella vaccine produced by Smith-Kline-RIT. *Biken J* 1984; 27: 89-98.
- 68) Plotkin S, Orenstein W, Offit P (eds). *Vaccines* 5.ed. Elsevier China 2008; 927- 58.
- 69) Marin, M, Guris, D, Chaves, SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1.
- 70) American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006; p.9-53.
- 71) Recommended adult immunization Schedule-United States, October 2007-September 2008. *MMWR* 2007; 56: Q1.
- 72) Ngai AL, Staehle BO, Kuter BJ, et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 49.
- 73) Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Oka/Merck Varicella Vaccine Study Group. Vaccine* 1995; 13: 967.
- 74) Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2: S82.
- 75) Murphy K, Ververeli K, Harvey BM, et al. Antibody response after varicella vaccination in children treated with budesonide inhalation suspension or nonsteroidal conventional asthma therapy. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1548.
- 76) Notice to Readers. Licensure of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 1212.
- 77) Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291: 851.
- 78) Vazquez M, Shapiro ED. Varicella vaccine and infection with varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352: 439.

- 79) Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-related deaths among children: United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998;47:365–368
- 80) Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. Varicella vaccine. In: Plotkin s, Orenstein W, Offit P (eds). *Vaccines 5 rd editions*, China, Elsevier Inc. 2008.p:915-958.
- 81) Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *J Pediatr.* 1997;130:759-765
- 82) Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine.* 1991;9:643–647
- 83) Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA.* 1997;278: 1495–1499
- 84) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2000;105: 136-142.
- 85) Asano Y, Suga S, Yashikawa T, et al. Experience and reason: twenty year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics.* 1994;94:524–526
- 86) Plotkin SA. Varicella vaccine. *Pediatrics.* 1996;97:251–253.
- 87) Lieu TA, Cochi SL, Black SB, et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA.* 1994;271:375–381.
- 88) Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis.* 1996;174(suppl 3):335–341.
- 89) Marin M, Meissner HC, Jane F. Seward JF. Varicella Prevention in the United States: A Review of Successes and Challenges. *Pediatrics* 2008;122:744–751.
- 90) Koturoglu G, Kurugol Z, Cetin N, et al. Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey. *Pediatr Int* 2005; 47: 296-9.
- 91) Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, et al. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997; 131: 151.

- 92) Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, et al. Secondary transmission of varicella vaccine virus in a chronic care facility for children. *J Pediatr* 2006; 148:842.
- 93) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; 59:3.
- 94) A new product (VariZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 209.
- 95) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contacts by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92: 219.
- 96) G. Kanra, S. Tezcan, S. Badur and Turkish National Study Team: Varicella seroprevalence in a random sample of the Turkish population; *Vaccine* Vol 20, Issues 9-10, 31 jan 2002, pages 1425-1428
- 97) Zafer Kurugöl , Güldane Koturoglu , Sadık Akşit , Tijen Özaçar. Varicella seroprevalence in Turkish population in Cyprus. *Acta Paediatrica*; volume 96,issue 6;862-863
- 98) G. Gaburri, C. Penna, M. Rossi, S. Salmaso, M.C. Rota, A. Bella, P. Crovari and the serological study The seroepidemiology of varicella in Italy *Epidemiology and Infection* (2001), 126:3:433-440 Cambridge University Press
- 99) Kavaliotis J, Petridou S, Karabaxolou D; How reliable is the history of chickenpox? Varicella serology among children up to 14 years of age . *Int J infect Dis*, 2003 Dec;7(4):274-7.
- 100) S Ratnam. Varicella susceptibility in a Canadian population. *Can J Infect Dis* 2000;11(5):249-253.
- 101) Perez-Farinos H, Garcia-Comas L, Ramirez-Fernandez R, Sanz JC, Barranco D, Garcia-Fernandez C, Ordobas M. Seroprevalence of antibodies to varicella-zoster virus in Madrid (Spain) in the absence of vaccination. *Cent Eur J Public Health* 2008 Mar;16(1):41-4.

- 102) Siennicka J, Trzcinska A, Rosinska M, Litwinska B. Seroprevalence of varicella-zoster virus in Polish population. Department of Virology, National Institute of Public Health-National Institute of Hygiene, Warsaw. *Epidemiol.* 2009;63(4):495-9.
- 103) Lluís Salleras, Àngela Domínguez, Pere Plans, Josep Costa, Neus Cardeñosa, Núria Torner, Antoni Plasència. Seroprevalence of varicella zoster virus infection in child and adult population of Catalonia (Spain). *Med Microbiol Immunol* (2008) 197:329–333 DOI 10.1007/s00430-007-0064-z
- 104) Lieu TA, Black SB, Takahashi H, et al : Varicella serology among school age children with a negative or uncertain history of chickenpox. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:120-5.
- 105) Ronan K, Wallace MR. The utility of serologic testing for varicella in an adolescent population. *Vaccine* 2001; 19:4700-2.
- 106) Kanra G, Tezcan S, Badur S. Turkish National Study Team. Varicella seroprevalence in a random sample of the Turkish population. *Vaccine* 2002; 20:1425-8.
- 107) Rozenbaum, van Hoek, Vegter ve Postma. Suçiçeği aşılama programlarının maliyet-etkinliği: Güncel yayınlar. *Expert Review of Vaccines TÜRKÇE BASKI* 2(3), 136-168 (2008)
- 108) Yih WK, Brooks DR, Lett SM et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998–2003. *BMC Public Health* 5(1), 68(2005).
- 109) Handan Alp, Sevin Altinkaynak, Vildan Ertekin, Buket Kılıçaslan and Asuman Giraksin. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in a cosmopolitan city (Erzurum) in the eastern Turkey. *Health Policy* Volume 72, Issue 1, April 2005, Pages 119-124.
- 110) Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis. Child.* 88(10), 862–869 (2003.).