

VARİSELLA ZOSTER VİRUS İNFEKSİYONLARI

Alpay AZAP*, Halil KURT**

ÖZET

Herpes virus ailesinin bir üyesi olan Varisella-zoster virusu (VZV), suçiçeği ve zona olmak üzere iki farklı klinik tabloya neden olur. Her iki tablo da immün sistemi sağlam olan kişilerde ve genç insanlarda ılımlı seyreden infeksiyonlardır. Fakat immün yetmezlikli hastalar ve yaşlılarda ağır seyirli infeksiyon ve komplikasyon gelişme riski fazladır. Organ nakli ve kortikosteroid kullanımı gibi immün baskılanmaya neden olan klinik uygulamaların artmasıyla birlikte VZV infeksiyonları daha önemli hale gelmiştir. Bu makalede VZV infeksiyonlarının klinik seyri, komplikasyonları, korunma ve tedavi yöntemleri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Post herpetik Nevralji, Suçiçeği, Varisella-zoster Virus, Zona zoster.

SUMMARY

Varicella-zoster Virus Infections

Varicella-zoster virus (VZV) causes two distinct clinical entities: Varicella or chickenpox and herpes zoster or shingles. Both entities have a benign clinical course in immunocompetent and young individuals. But immunocompromised and elderly are at greater risk for severe infection and complications. As immunosuppressive clinical modalities such as organ transplantation and corticosteroid therapy have been widely used, the importance of VZV infections has increased. Clinical course, complications, prevention and treatment of VZV infections have been reviewed in this article.

Key Words: Post herpetic neuralgie, Varicella, Varicella-zoster virus, Zona zoster.

Varicella-Zoster virusu herpes virus ailesinin bir üyesidir. Herpes virus ailesinin genel özelliklerini taşır.

Herpes virus ailesinin genel özellikleri:

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

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

2) Tegümen: Virus tarafından kodlanan, hedef hücrede replikasyonda görev alan proteinleri içe-

ren bir yapıdır.

3) Kapsid: Nükleik asit molekülünü çevreleyen ve nükleik asit molekülüyle az çok birleşik bir kabuktur. Bazı viruslarda bu birleşiklik nedeniyle nükleokapsid adını alır. Kapsomer adı verilen ve sayısı her virus tipi için belirli olan polipeptidlerden oluşur. Virusun antijenitesinden sorumludur. Zarfsız viruslarda tutunma ve penetrasyonu sağlar(1,2).

4) Viral genom: Herpes virusların genomu çift sarmallı DNA molekülüdür. 70-150 farklı viral protein sentezini sağlayacak RNA ekspresyonu yapabilir.

* Uzm. Dr. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları AD

** Prof. Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Infeksiyon Hastalıkları AD

Herpes virus replikasyonu çok iyi düzenlenmiş çok basamaklı bir işlemdir. Virus zarfı yardımıyla hedef reseptörleri taşıyan hücreye tutunur ve penetre olur. Bu işlemin ardından virus 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 virusu (virion) tamamlarlar. Virion tomurcuklanma yoluyla komşu sağlıklı hücrelere ulaşır ve yeni replikasyon siklusları başlar (3,4).

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 virus tip 6 ve tip 7 CD4 T lenfositlerde ürerler. Lenfoid hücrelerde üreyenler lenfoproliferatif hastalık yaparlar, epitelyal hücrelerde üreyenler mukutanöz infeksiyonlar yaparlar (5).

Bugün için hayvanlar aleminde hastalık yaptığı bilinen 100 çeşit herpes virusu vardır. Bunlardan 8 tanesi insanda infeksiyon yapar. Bu virusların isimleri, primer ve latent infeksiyon özellikleri, malignitelerle ilişkileri tablo 1'de özetlenmiştir.

Varicella-zoster Virus (VZV) İnfeksiyonları:

Varicella-zoster virus (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 olduğu 1943 yılında ortaya atılmıştır. Bu tezin doğrulanması ise, ancak 1958 yılın-

da virusun izolasyonu ve lezyonlardan üretilen virusun her iki hastalıkta aynı virus olduğunun gösterilmesi ile mümkün olmuştur (6).

VZV'nin Yapısal Özellikleri:

VZV, Herpes virus 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 (3).

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

VZV hücreden hücreye hızla yayılabilir. Yapılan çalışmalarda inokülasyondan 8-10 saat sonra komşu hücrelerde virus saptanmıştır (7).

VZV immün sisteme pek çok protein sunar. Bu güne kadar 5 grup VZV glikoproteini tanımlanmıştır: gpl, gpII, gpIII, gpIV ve gpV. Bu glikoproteinler temel antijenik determinantlar, humoral ve hücrel immüniteden sorumlu temel yapılarıdır. Viral infektivite özellikle gpl, gpII ve gpIII' e karşı oluşmuş monoklonal nötralizan antikörlerle ortadan kaldırılabilmektedir (5). Hem primer hastalığın sınırlandırılmasında hem de zona oluşmasının önlenmesinde hücrel immünitenin rolü humoral immüniteden daha önde gelmektedir. Bu da bize, T hücre bozukluğu olanlarda ve AIDS'lilerde hastalığın, B-hücre bozukluğu olanlara kıyasla neden daha ağır seyrettiğini açıklamaktadır.

İmmün sistem virüsle infekte hücreleri ortadan kaldırmak için pek çok yöntemle 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 (8).

Latens Mekanizmaları: Tüm herpes virusları gibi VZV de, doğal konağı olan insanda ömür boyu latent kalabilmektedir. Yapılan çalışmalar, dorsal kök ganglionlarında, hem satellit hücreler hem de nöronlarda VZV nükleik asitlerini göstermiştir(9,10). VZV proteinlerini tanıyan antikörlerle yapılan çalışmalarda ise infekte nöronlarda

Tablo 1: Herpes virus ailesinin genel özellikleri. (Kaynak 5'ten derlenmiştir)

Virus	Primer Enfeksiyon	Rekürren Enfeksiyon	İmmün kompromize kişide inf.	Latens yeri	Malignite ile ilişki	Bulaş Yolu
Herpes simplex virus 1	Gingivostomatit Kerato-konjonktivit Kutanöz herpes Genital herpes Ensefalit	Herpes labialis Kerato-konjonktivit Kutanöz herpes Ensefalit	Gingivostomatit Kerato-konjonktivit Kutanöz herpes Özefajit, pnömoni, hepatit vb	Duysal nöronlar	YOK	Perinatal, Temas
Herpes simplex virus 2	Genital herpes Kutanöz herpes Gingivostomatit Meningoensefalit Neonatal herpes	Genital herpes Kutanöz herpes Aseptik menenjit	Genital herpes Kutanöz herpes Yaygın enfeksiyon	Duysal nöronlar	Serviks karsinomu?	Perinatal, Temas
Varicella-zoster Virus	Suçiçeği (varisella)	Zona	Yaygın enfeksiyon	Duysal nöron ganglionu	YOK	Perinatal, temas,aerosol
Cytomegalovirus	Mononükleoz Hepatit Konjenital hastalık	?	Hepatit Retinit Pnömoni, Ensefalit, Kolit vb	Monositler ? Nötrofil ?	YOK	Perinatal Temas Kan ürünleri
Epstein-Barr Virus	Mononükleoz, Hepatit, Ensefalit	?	Poliklonal monoklonal lenfoproliferatif sendromlar, Oral tüylü lökoplaki	B lenfositler	Afrika Burkitt lenfoması, Nazofarengeal karsinom, Diğer lenfomalar	Perinatal Temas Kan ürünleri
İnsan Herpes Virus 6	Roseola infantum Ateş, Otit, Ensefalit	?	Pnömoni ? Ensefalit ?	CD4 lenfositler ?	B hücre lenfoması ?	?
İnsan Herpes Virus 7	Roseola infantum	?	?	CD4 lenfositler ?	YOK	?
İnsan Herpes Virus 8	?	?	Kaposi sarkomu	?	Kaposi, Castleman hastalığı	?
Simian Herpes B Virus	Mukokutanöz lezyon, Ensefalit	?	?	Duysal nöronlar	YOK	Temas

çok sınırlı sayıda (yaklaşık 5 adet) proteinin ekspresyonu olduğu saptanmıştır (11-13). Bir başka ifadeyle 75 kadar protein sentezleyebilen virus, latent kaldığı dönemde çok sınırlı sayıda protein sentezlemektedir.

Bir diğer mekanizma ise enfekte hücrelerin yüzeyinde MHC class I molekül ekspresyonunun down-regülasyonudur. Enfeksiyon seyrinde virus hücre içine girdikten sonra viral proteinler açığa çıkar. Virusla enfekte olan hücreler bu proteinleri işleminden geçirdikten sonra, hücre yüzeyinde MHC class I molekülleri ile sitotoksik T hücrele-

rine sunarlar. Sitotoksik T hücreleri, virusla birlikte enfekte 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 yanıtının diğer dokulara göre daha zayıf olduğu sinir dokusunda yerleşmesi latent kalabilmesinde önemli bir başka faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Epidemiyoloji:

VZV'nin bilinen tek rezervuarı insandır. Virus

hemen bütün toplumlarda endemik olarak bulunur. Ancak yılın bazı dönemlerinde, özellikle kış sonu ve bahar başlangıcında epidemiler yapar.

VZV son derece bulaşıcıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarında suçiçeği veya zona geçiren hastaların kaldıkları odalarda virus DNA'sını içeren aerosoller tesbit edilmiştir (15). VZV infeksiyonu geçiren kişi ile aynı odada bir saat kalmanın infeksiyon kapmak için yeterli olduğu bilinmektedir. Literatürde, zona geçiren bir hastanın odasına hiç girmedikleri halde, iki hemşirenin, hava akımı ile hemşire bölümüne ulaşan virusla infekte olarak suçiçeği geçirdiği bildirilmiştir (16). İnkübasyon süresi 10-20 gün (ortalama 14 gün)dür. Bulaşıcılık döküntüler çıkmadan 48 saat önce başlar. Bu dönemde bulaş solunum yolu ile gerçekleşir. Bulaştırıcılık tüm döküntüler kabuklanana kadar (4-5 gün) devam eder. Zonalı hastalar suçiçeği geçiren hastalara göre daha az bulaştırıcıdır (17).

Suçiçeği bir çocukluk çağı hastalığıdır. Vakaların %90'ı 13 yaşın altındaki çocuklardır. 15 yaşın üzerindeki kişilerin %10'u VZV'e duyarlı kabul edilir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin rakamlarına göre ABD'de her yıl 4 milyon suçiçeği vakası görülmekte, bunların 5-9 bin kadarı hastanede takip edilmekte ve her yıl 100 kadar insan suçiçeği nedeniyle ölmektedir. Suçiçeğinden ölüm oranı çocuklarda 100.000'de 2 iken erişkinde bunun 15 katıdır (5).

Zona veya herpes zoster'in epidemiyolojisi daha farklıdır. Zona, primer hastalığı geçirmiş kişilerde, dorsal kök ganglionlarında latent kalan virus ile organizmanın direnci arasındaki dengenin organizma aleyhine bozulduğu durumlarda sporadik olarak görülen bir hastalıktır. Su çiçeğinin aksine daha çok yaşlılarda görülür. 50 yaşın üzerinde insidans binde 5-10'dur. 80 yaşın üzerindeki kişilerin yaklaşık yarısının zona geçirmesi muhtemeldir. Elbette bu rakam immün yetmezlikli kişilerde, organ nakli yapılanlarda daha yüksektir. Kabaca bir toplumdaki bireylerin %10-20'sinin hayatlarının bir döneminde zona geçireceği söylenebilir. Bir kez zona geçirenlerin de %4'ü ikinci bir zona atağı geçirebilir (5).

Patogenez:

İnsanlar VZV'nin üst solunum yolu mukozası

veya konjunktivaya teması ile infekte olurlar. Virus, burada replikasyonunun ardından kana karışarak mononükleer hücrelerin içinde deriye ulaşır (18). Deride görülen histopatolojik değişiklikler zona ve suçiçeğinde aynıdır. Veziküller koryum ve dermis tabakalarını tutar. Viral replikasyonun ilerlemesiyle birlikte epitel hücrelerinde balonlaşma, çok çekirdekli dev hücrelerin ortaya çıkması, eozinofilik inklüzyon cisimlerinin oluşmasıyla karakterli dejeneratif değişiklikler meydana gelir. Nadiren dermisin üst tabakalarında hemoraji ve nekroz görülebilir. Vezikül ilerledikçe içinde toplanan berrak sıvı polimorfonükleer lökositler, fibrin ve hücre artıkları nedeniyle bulanıklaşır. Bundan sonra ya vezikül patlar ve sıvı boşalır veya sıvı reabsorbe olur, lezyonlar kabuklanır.

Zona atağından kısa süre sonra ölen kişilerden alınan dorsal sinir köklerinin postmortem incelemesinde görülen histopatolojik değişiklikler VZV için tipiktir. Histopatolojik olarak; satellit hücrelerde dejenerasyon, sinir kökünün lenfositik infiltrasyonu, nöron kaybı ve sinirleri besleyen damarların vasa vasorumlarında vaskülit gözlenir. Yoğun lenfositik inflamasyon ve sinirlerdeki vaskülit, motor ve duysal köklerde ve spinal kord arka boynuzunda dejenerasyona neden olduğu gibi medulla spinalisin komşu bölgelerine yayılarak lokalize leptomenenjit, gri cevherde demyelinizasyon ve nekroza yol açabilir. Postherpetik neuralji gelişenlerde medulla spinalis arka boynuz atrofi görülmüştür. Periferik sinirlerdeki inflamasyon, haftalar hatta aylar sürebilir ve demiyelinizasyon, vallyen dejenerasyon ve skleroz ile sonlanır. Nadiren de olsa deride, periferik sinirlerde ve dorsal sinir kökünde skatris gelişebilir (19).

Klinik:

Suçiçeği (varisella): Yaygın veziküler döküntü ve ateş ile karakterlidir. Ateş yeni döküntüler çıktığı sürece devam eder. Kaşıntı da önemli bir semptomdur. Lezyonlar gövde ve yüzde başlar ve sentripedal olarak yayılır. Toplam lezyon sayısı ortalama 300-400 dür. Lezyonlar makülopapüller, veziküller ve kabuklu olmak üzere üç aşamadan geçer. Hastanın vücudunda 3-5 gün süreyle

tüm aşamalara ait lezyonlar görülür. Bu süre sonunda tüm lezyonlar kabuklanmaya başlar ve bir iki hafta sonra tamamen kaybolurlar. İmmün yetmezlikli çocuklarda lezyonlar hem sayıca çok daha fazla ve hemorajiktir hem de iyileşmeleri normalden en az 3 kat daha geç gerçekleşir. Bu hasta grubunda viseral komplikasyonlar daha sık (%30-50'sinde görülür) ve öldürücüdür (ölüm oranı: %15) (5).

En sık görülen komplikasyon sekonder bakteriyel deri infeksiyonlardır (5). A grubu beta hemolitik streptokoklarla gelişen selülit, nekrotizan fasiit, streptokokal toksik şok sendromu, sepsis ve kemik infeksiyonları görülebilmektedir. Suçiçeğinde sık görülen deri dışı tutulum yeri santral sinir sistemi (SSS)dir. Akut serebellar ataksi, ensefalit, menenjit, transvers miyelit ve Reye Sendromu görülebilir. Özellikle erişkin suçiçeği olgularında %0,1-0,2 sıklıkta görülen ensefalit %5-20 ölümle sonuçlanırken vakaların %15'inde nörolojik sekel söz konusudur. Yine erişkinlerde daha sık (%4,5-50) görülen bir komplikasyon varisella pnömonisidir. Suçiçeği geçiren her 400 erişkinden biri pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır (17). Pnömoni %70 ilk 3 günde ortaya çıkar. Takipne, dispne, öksürük, ateş ile karakterlidir. PA akciğer grafisinde nodüller veya intersitisyel infiltrasyon görülür. %10-40 ölümcüldür. Diğer komplikasyonlar arasında rabdomiyoliz, miyokardit, nefrit, kanama diyatezi ve hepatit sayılabilir.

Suçiçeği gebe kadınlarda ağır seyreder. Özellikle son trimesterde pnömoni, erken doğum ve ölüm riski çok artar. İnfeksiyon annede doğumdan önceki 5 gün veya sonraki 48 saat içinde başlayacak olursa yenidoğanda ölüm oranı %30'a ulaşabilmektedir. İlk trimesterde geçirilen suçiçeği konjenital malformasyonlarla (deride yaygın dermatomal skarlar, göz anomalileri, ekstremitte hipoplazileri, SSS bozuklukları) sonuçlanır. VZV ile anne karnında karşılaşan bebeklerde yaşamın ilk yıllarında zona görülebilmektedir (5).

Sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastalar, özellikle tedavi inkübasyon periyodu içinde uygulanırsa, immün yetmezliğe yol açacak başka bir hastalıkları olmasa bile su çiçeğini ağır geçi-

rirler. Düşük steroid dozları hatta inhale beklometazon bile morbiditeyi artırmaktadır (17).

Zona (herpes zoster): Bir veya iki komşu duysal dermatom bölgesinde, vücut orta hattını geçmeyen veziküler lezyonlarla karakterli bir hastalıktır.

Suçiçeğine neden olduktan sonra VZV bütün sinir sistemi dorsal kök ganglionlarında latent hale geçer. Herpes simplex virusdan farklı olarak bu ganglionlardan kültür ortamında üretilmez (20). Bu yüzden uzun süre şüphelenilmesine rağmen, virusun ganglionlarda latent kaldığı, Southern Blot ve insitu hibridizasyon yöntemlerinin kullanıma girmesinden sonra ispatlanabilmiştir. En sık torasik ve trigeminal ganglionun oftalmik dalı tarafından innerve edilen dermatomlarda görülür. Herpes zoster oftalmik sinir dermatomunu tuttuğunda (herpes zoster oftalmicus) keratit meydana gelebilir. Körlükle sonuçlanabildiğinden oftalmik zoster olgularında vakit kaybedilmeden oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Keratite sekonder iridodisklit, sekonder glokom ve nöroparalitik keratit gelişebilmektedir.

Hastalık döküntüler ortaya çıkmadan 48-72 saat önce tutulan dermatomda şiddetli ağrı ile başlar. Dayanılaması güç kaşıntı ve duyu bozuklukları (disestezi) ağrıya eşlik eder. Etkilenen dermatom temas ve ısı değişikliklerine karşı son derece hassastır. Eritemli makülopapüler döküntüler kısa sürede veziküler hal alır. Veziküller büller oluşturacak şekilde birleşme eğilimindedirler. 3-5 gün boyunca yeni lezyonlar oluştuğundan sonra suçiçeğinde olduğu gibi döküntüler kabuklanır ve yaklaşık 2-4 hafta içinde deri tamamen normale döner. Trigeminal sinirin maksiller ve mandibuler dalları tutulduğunda ağız içinde, damakta, tonsillerde, ağız tabanı ve dilde lezyonlar görülür. Osteonekroz ve dişlerde dökülme ile seyredebilir. Fasiyal sinir tutulduğunda dış kulak yolunda ağrı, veziküler lezyonlar, aynı tarafta fasiyal paralizi ve dilin ön 2/3'ünde tat duyusunun kaybı ile karakterli Ramsey Hunt Sendromu gelişir. Bu durumda fasiyal paralizideki düzelme oldukça yavaş ve eksik olabilir (20). Üçüncü kafa çifti tutulduğunda oftalmopleji ortaya çıkabilir. Diğer kafa çiftleri çok nadiren tutulurlar. Daha az görülen servikal

zoster kolda güçsüzlükle, lumbosakral zoster bacakta güçsüzlük, mesane ve rektum disfonksiyonu ile seyredebilirler.

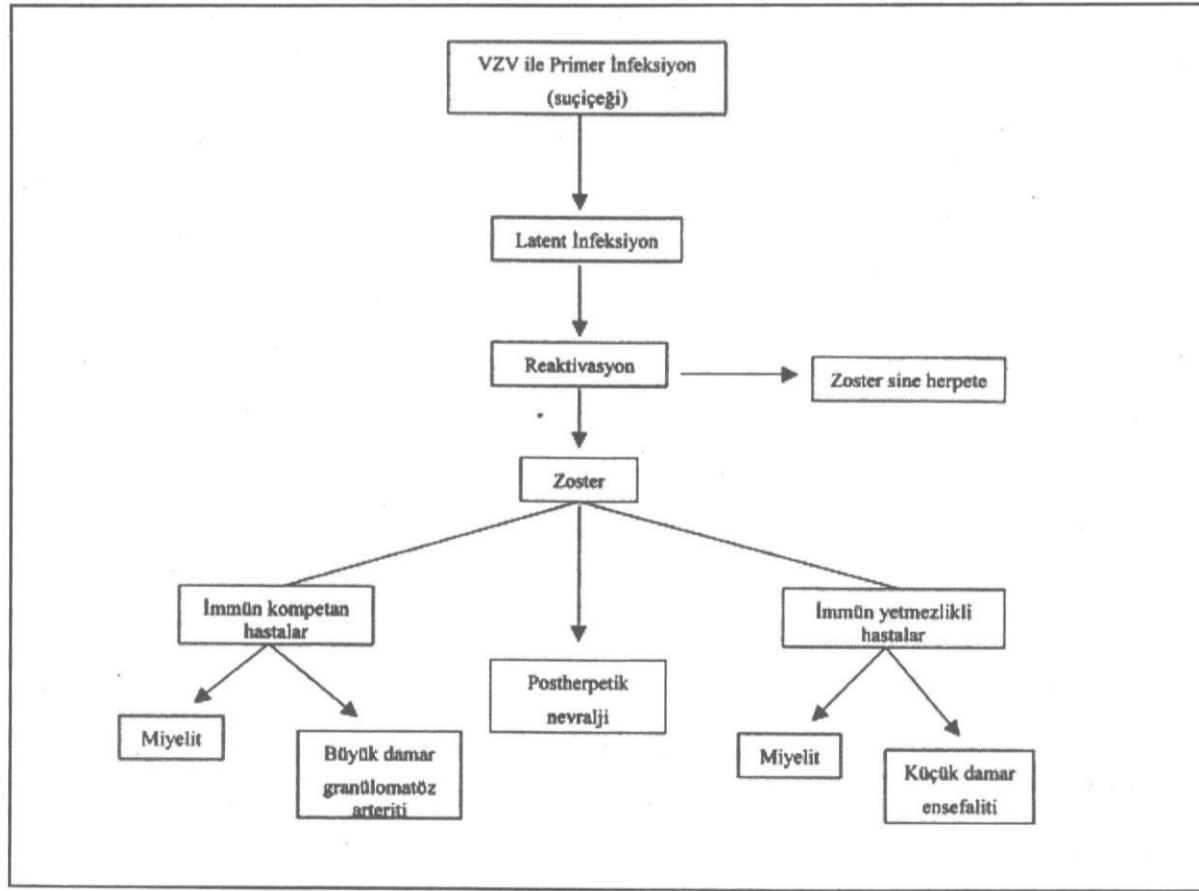
Herpes Zoster'in Sinir Sistemi Komplikasyonları: VZV infeksiyonunun seyri şekil 2'de özetlenmektedir. Bu bölümde şekilde yer alan komplikasyonlar ve tedavileri konu edilecektir.

Zoster sine herpete:

Deri döküntüsü olmaksızın dermatomal ağrı olmasıdır. İlk defa, trigeminal sinir dermatomunda şiddetli ağrı olan bir hekimde, döküntü olmadığı halde varicella-zostere karşı yüksek düzeyde ve dört kat titre artışı gösteren antikorların tesbit edilmesi ile tanımlanmıştır. Daha sonra, unilaterale torasik yerleşimli uzamış ve şiddetli ağrısı olan iki erkek hastada PCR ile VZV DNA'sının gösterilmesi ile kesinleşmiştir. Her iki hasta da intravenöz asiklovir ile başarıyla tedavi edilmiştir (21).

Postherpetik Nevralji:

Ağrının, zona döküntülerinin ortaya çıkışından itibaren 4-6 haftadan daha uzun sürmesidir. Hangi ağrıya zoster ağrısı, hangi ağrıya postherpetik nevralsi (PHN) denileceği tartışmalı olduğundan, son zamanlarda döküntüleri takiben ortaya çıkan ağrılar için "zonaya bağlı ağrı" terimi kullanılmaktadır. Ağrı, zona'nın en sık görülen bulgusudur. Hastanın uyumasını, çalışmasını engelleyecek düzeyde olduğunda yaşam kalitesini bozar. Ağrı haftalar içinde azalarak kendiliğinden kaybolur. Akut herpes zoster geçiren hastaların %10-70'inde PHN görülür(19). PHN, zona ağrısı tamamen geçtikten sonra da başlayabilir. PHN sıklığı yaşla birlikte artar. Tedavi edilmeyen 55 yaşındaki zonalı hastaların %27'sinde görülürken, 70 yaşındaki hastaların %73'ünde görülür. Yapılan çalışmalarda ağrının şiddetinin ve süresinin de yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Zoster oftal-



Şekil 1: VZV reaktivasyonu sonucu oluşan nörolojik komplikasyonlar. (Kaynak 20'den alınmıştır)

mikus geçirenlerde ve kadınlarda da PHN riski artmıştır. Buna karşın immün yetmezliği olanlarda böylesi bir risk artışı saptanmamıştır (19).

Postherpetik nevraljide normal duysal fonksiyonlar bozulmuştur. Tutulan dermatomda, yama tarzında dağılmış hipoestezik, hiperestezik alanlar tesbit edilir. Duysal bozuklukların derecesi ağrının şiddetiyle orantılıdır. Ağrı, hareketle ve ısı değişiklikleri ile artar.

Hem zonada hem postherpetik nevraljide ağrının nedeni, periferik nöron harabiyeti ve merkezi sinir sisteminin uyarı mekanizmalarındaki değişikliklerdir. Oluşan harabiyet sonucu periferik nöronlarda uyarı eşiği düşer, spontan elektriksel deşarjlar gerçekleşir ve uyarılara karşı abartılı yanıtlar gözlenir. Aksonal rejenerasyon sırasında oluşan sinir demetleri spontan deşarj odağı haline gelir. Aşırı periferik aktivitenin arka boynuzda uyarılabilirliği çok artırdığı (hipereksitabilite) ve abartılı merkezi sinir sistemi yanıtlarına neden olduğu düşünülmektedir (19). Sinir sistemindeki değişikliklerin bu denli karmaşık olması tedaviyi de zorlaştırmaktadır.

Korunma ve Tedavi: Postherpetik nevralji gelişmesini önlemek için pek çok ajan denenmiştir. Yapılan kontrollü çalışmalarda interferon alfa, asiklovir, asiklovir + prednizolon, amantadin hidroklorit, adenozin monofosfat, levodopa gibi ajanların etkili olmadığı gösterilmiştir.

Tedavide kullanılan ajanlar ise şunlardır:

1) Analjezik ve anestetik ilaçlar: Aspirin, topikal aspirin+eter, lidokain, procain.

2) Kapsaisin: Ağrı mediyatörü olan Substans P'nin sentezini azaltır. Krem formu kullanılmaktadır.

3) Nöroaktif ilaçlar: Trisiklik antidepressanlar serotonin ve norepinefrin geri alınımını engelleyerek olaya katılan spinal nöronların inhibisyonunu artırır. En etkili olan amitriptilindir.

GABA agonistleri (lorazepam), antikonvülzan ilaçlar (fenitoin, valproik asit) kullanılan diğer nöroaktif ilaçlardır.

4) Cerrahi girişimler: Elektrokoagülasyon, transkutanöz elektrik uyarımları, nöroşirürji uygulamaları.

5) Antiviral ilaçlar: İmmün kompetan hastalarda asiklovir, özellikle ilk 48 saat içinde başlanırsa, deri lezyonlarının iyileşmesini hızlandırır, ağrıyı azaltır, ancak PHN üzerine etkisi yoktur.

419 hasta üzerinde prospektif olarak yapılan çift kör çalışmada, 3x500 veya 3x750mg dozda 7 gün süreyle uygulanan famsiklovirin, plasebo grubuna kıyasla PHN süresini belirgin olarak kısalttığı gösterilmiştir (22).

545 erişkin zonali hastada yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise asiklovir ve famsiklovir kullanan hasta grupları arasında ağrı süresi açısından anlamlı fark bulunamamıştır (23).

Valasiklovir (3x1g/gün p.o. 7-14 gün) ile asiklovir (5x800mg/gün p.o. 7 gün) alan grupların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada valasiklovir alan grupta zostere bağlı ağrının daha kısa sürede iyileştiği gösterilmiştir (P=0.02) (25).

Döküntü ortaya çıktıktan sonraki ilk 72 saatte başlandığı takdirde asiklovir, valasiklovir, famsiklovir akut ağrıyı azaltmaktadır. Famsiklovir ve valasiklovirin hafif üstünlüğüne rağmen, çalışmalar bir ilacı diğerine tercih etmek için yeterli veri sunmamaktadır (19). Yine akut ağrıya iyi mücadele etmenin PHN üzerine olumlu etkisi olduğu yaygın bir kanı olmakla birlikte, bu konuda da yeterince somut veri yoktur.

6) Steroidler: Steroidlerin periferik nöronlarda ve medulla spinaliste inflamasyonu azaltarak zostere bağlı ağrıyı azalttığı düşünülmektedir. Büyük vaka serilerinde prednizolon alan grupta nöritin erken iyileştiği, analjezik ihtiyacının azaldığı, uyku ve çalışma düzeninin daha çabuk yerine geldiği gösterilmekle birlikte PHN üzerine etkisi izlenmemiştir (19).

7) Kombine tedavi: Asiklovirle birlikte prednizolon kullanımının, akut ağrıyı belirgin olarak azalttığı, iyileşmeyi hızlandırdığı, yaşam kalitesini artırdığı bilinmektedir. Ancak uzun dönemde bu tedavinin de PHN üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (19).

Preherpetik Nevralji:

Döküntüler ortaya çıkmadan uzun süre (7-100gün) önce, radiküler ağrının başlamasıdır. Literatürde az sayıda vaka bildirilmektedir (25).

Zonanın Santral Sinir Sistemi (SSS) Komplikasyonları:

Zona'yı takiben özellikle immün yetmezlikli kişilerde virüs medulla spinalis ve beyin dokusuna yayılabilir. Bunun sonucunda miyelit, ensefalit, menenjit, ventrikülit, arterit gibi komplikasyonlar gelişir.

Miyelit: Suçiçeği veya herpes zoster infeksiyonunu takibeden bir veya iki hafta sonra ortaya çıkan paraparezi ve sfinkter bozukluğu ile karakterli bir klinik tablodur. Immün kompetan hastalarda tablo zaman içinde düzelirken, immünyetmezlikli hastalarda progressif seyrederek ölümle sonuçlanabilir. Uzun süre düşük doz steroid kullanımının miyelit ve ensefalit gelişme riskini artırdığı bilinmektedir. BOS bulguları normal olabilir veya hafif pleositozla birlikte normal veya hafif yüksek protein değerleri saptanabilir. BOS tan virüs izole edilemez ancak viral DNA, PCR ile gösterilebilir. Erken dönemde tanı konabilen hastalarda yüksek doz asiklovir ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (20).

Ensefalit: VZV'nin neden olduğu ensefalit aslında, küçük veya büyük damarları tutan bir vaskülopatidir. Büyük damarlar aracılığıyla gelişen ensefalit daha çok immün kompetan hastalarda görülürken, küçük damarlar aracılığıyla gelişen ensefalit hemen daima immün yetmezlikli hastalarda görülmektedir (20).

Büyük damar ensefaliti, diğer adıyla granümatöz arteritis, trigeminal zoster infeksiyonundan haftalar veya aylar (ortalama 7 hafta) sonra karşı hemisferde gelişen büyük damar arteritinin neden olduğu infarkt sonucu ortaya çıkan, akut fokal nörolojik defisit (felç) ile karakterlidir, %25 ölümle sonlanır. BOS'ta pleositoz, oligoklonal bant ve IgG artışı saptanır. Anjiyografide segmental daralma ve konstrüksiyon izlenir. En sık anterior ve median serebral arterlerle internal karotid arter tutulur. Bu arterler dışında; trigeminal zoster sonrasında santral retinal arter, kulak arkası veya boyunda döküntülerin görülmesinin ardından beyin sapı arterleri, dilde döküntü görülmesinin ardından talamik arter tutulumu izlenir (20).

Küçük damar ensefaliti: Subakut başlangıçlı baş ağrısı, ateş, kusma, mental değişiklikler, kon-

vülzyolar, hemipleji, afazi ve görme alanı defektleri ile karakterlidir. AIDS gibi immün sistem bozukluğuna neden olan hastalıkların artması ile birlikte herpes zosterin en sık görülen nörolojik komplikasyonu haline gelmiştir. Döküntü olmaksızın gelişebilir. Bu nedenle tanı koymak zor olabilmektedir. MR görüntülerinde subkortikal gri cevher ve özellikle beyaz cevher içerisinde derin yerleşimli multifokal iskemik ve demyelinize lezyonların görülmesi tipiktir (20).

VZV İnfeksiyonlarında Tedavi:

Herpes virus 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 virusun yayılmasını azalttığını, yeni lezyon oluşumunu sınırladığını ve lezyonların daha hızlı iyileşmesini sağladığını göstermektedir (26).

Asiklovir viral TK enzimi tarafından fosforile edilerek monofosfat formuna dönüşür. Monofosfat formu da hücresel enzimlerle difosfat ve trifosfat formlarına dönüştürülür. Asiklovir trifosfat miktarı, virüsle 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 (27).

Asiklovirin yan etkileri oldukça sınırlıdır. Intravenöz uygulandığında bazı hastalarda hafif düzeyde ve geri dönüşlü böbrek yetmezliği saptanmıştır (27).

Son yıllarda keşfedilen bir diğer nükleozid analogu olan **pensiklovir**, herpes viruslarına yüksek afinitesi olan bir antiviraldir. Sadece herpes

virüslerle 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'tan çok hızla emilir (Cmax'a 15-20 dakikada ulaşılır) (27).

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.

Halen çalışmalarının yürütüldüğü diğer nükleozid analogları şunlardır: Florlu nükleozid analogları (fialuridin, fiasitabin), netivudin, metokspürin arabinozid (Ara-M), siklobütül nükleozid analogları olan oksitenosinler (lobucavir:dirençli VZV suşlarına ve Hepatit B Virusuna etkili; A-73209:asiklovirden 100 kat daha etkili, oral uygulamayla bile BOS'ta yüksek konsantrasyona ulaşır)

Viral timidin kinaz'a ihtiyaç duymayan antiviral ajanlar içinde en önemlileri foskarnet ve vidarabindir. Özellikle immün yetmezlikli hastalarda ilk kullanılan antiviral ajanlardan olan **vidarabin**, kısa yarı ömrü, düşük aktivitesi ve düşük suda çözünürlüğü nedeniyle bugün artık VZV infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamaktadır.

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 değiştiril-

melidir. 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.

Çok yeni olarak foskarnete dirençli suşlar da bildirilmektedir. Bu durumda halen çalışmaları devam eden asiklik nükleozid fosfonat analoglarının (özellikle cidofovir) etkili olacağı görülmektedir.

VZV İnfeksiyonlarında Korunma:

VZV infeksiyonlarında korunma aktif ve pasif immünizasyonla sağlanabilmektedir.

Pasif İmmünizasyon: VZV infeksiyonu geçiren ve bu virusa karşı kanında bol miktarda antikor taşıyan kişilerin serumundan hazırlanan immün globulin 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 (27). VZIG sonrası bağışıklık yaklaşık 3 hafta kadar devam eder. 125U/10kg (maksimum 625U) dozda intra müküler olarak uygulanır.

Aktif İmmünizasyon: İlk defa 1970'li yıllarda, Japonya'da Oka isimli bir çocuktan üretilen VZV suşunun, insan embriyonik akciğer hücrelerinde ve insan diploid hücrelerinde pasajlanması sonucunda elde edilmiştir. 1995 yılında bu suştan (Oka suşu) hazırlanan canlı atenüe aşı lisans alarak kullanıma girmiştir (*Varivax*.®). ABD'de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) 12-18 ay arasındaki bebeklere ve bağışık olmayan 13 yaş altındaki çocuklara rutin olarak uygulanmasını önermektedir (28). Hastalığı geçirmemiş olan erişkinlere de uygulanması önerilmektedir. 13 yaşın altında 0,5ml tek doz, 13 yaşın üzerinde 4-8 hafta arayla iki doz uygulanmaktadır. Serokonversiyon oranı 13 yaş altında %97 (tek doz ile), 13 yaşın üzerinde %99 (iki doz ile) dur. Aşı uygulamasından sonra çoğunlukla ilk yıllarda olmak üzere %1-4,4 sıklıkta suçiçeği geçirilebilir (28). Ancak aşıdan sonra gelişen suçiçeği hafif seyirlidir, lezyon sayısı son derece azdır (<50), lezyon-

dan virus üretilmez ve iyileşme çabuktur (27). Aşının yan etkileri arasında injeksiyon yerinde lokalize ağrı ve kızarıklık (%19,3), ateş (%14,7), enjeksiyon yerinde suçiçeği döküntüsü (%3,4), yaygın hafif suçiçeği döküntüsü (%3,8) sayılabilir. Aşıdan sonra görülen yan etkiler immün yetmezliği olanlarda daha fazladır. Bu hastalarda gelişen aşırıya bağlı döküntülerden virus izole edilebilmektedir. Çoğu araştırmacı aşırıya bağlı varisellada asiklovir ile tedavi önermektedir. Genel bir kural olarak aşı sonrası döküntü gelişen kişilerin bulaştırıcılık ihtimali nedeniyle yüksek risk grubundaki kişilerle teması engellenmelidir.

Aşının ABD'de piyasaya sürüldüğü ilk yıl içinde yaklaşık 2,3 milyon doz aşı uygulanmıştır. Aşı Yan Etki Merkezine aşıdan sonraki ilk 6 hafta içinde gelişen 4 ensefalit, 7 ataksi, 10 eritema multiforme vakası ve aşıdan sonraki ilk 10 dakika içinde gelişen 3 anafilaksi vakası bildirilmiştir. Ancak bu olaylarla aşı uygulaması arasında nedensel ilişki kurulamamıştır (28).

Bu gün yanıtı merak edilen soruların başında aşının zona gelişmesini engelleyip engellemediği gelmektedir. Bu sorunun cevabını vermek için henüz erken olmakla birlikte lösemili çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda aşıyla bağışıklık kazanan lösemili çocuklarda zona gelişme riski, doğal bağışıklık kazanan çocuklara göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur (29). Bu bulgu aşının latent infeksiyon yapıp yapmadığı sorusunu akla getirmektedir. Aşı virusunun atenüe olduğu ve aşı sonrasında döküntü gelişmediği takdirde duysal ganglionlara ulaşmadığı düşünülmektedir. Aşı sonrasında döküntü gelişen çocuklarda gelişmeyenlere göre daha fazla oranda zona görülmesi bu tezi doğrulamaktadır (30). Cevap arayan bir diğer soru da doğal bağışık olan erişkinlere aşı uygulaması ile zona sıklığının azaltılıp azaltılamayacağıdır. Bu konuda çalışmalar devam etmekle beraber aşı uygulanan yaşlı hastalarda VZV'ye karşı hücrel immünitenin güçlendiğine dair bulgular vardır (31).

Aşının Endikasyonları: Aşının aşağıdaki gruplara uygulanması önerilmektedir(27): 1) Bir yaşından büyük sağlıklı çocuklar 2) Akut lösemili ve immün yetmezlikli hastalar (toplam lenfosit sayı-

sı >1200/mm³ olmak kaydıyla) 3) Organ nakli yapılacak hastalar 4) Immün yetmezliği olan hastalarla yakın teması olan hastalar 5) Kronik hastalığı olanlar.

Aşının Kontrendikasyonları ise şunlardır(27): 1) Bugüne kadar aşırıya 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/mm³ olanlar) 5) 20mg/günden 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 kaçınılmalıdır (Reye Sendromu riski açısından).

Temas Sonrası Profilaksi: Varicella-zoster Virus infeksiyonlarında temas sonrası profilaksi VZIG, antiviral ilaçlar ve aşı kullanılarak tablo 2'de belirtilen endikasyonlarda yapılır.

Tablo 2: VZV'de temas sonrası profilaksi (kaynak 27'den alınmıştır)

	Dozaj	etkinlik (%) (İmmün kompetan kişilerde)	Maliyet (USD)	Endikasyonları
Varicella-zoster immün globulin (VZIG)	Temastan sonraki 96 saat içinde tek doz	90	400	İmmün yetmezlikli kişiler, gebeler, preterm bebekler, annesinde doğumdan 5gün önce veya 2 gün sonra varisella gelişen bebekler
Asiklovir	Temastan sonraki 7-9 gün içinde 40-80mg/kg 7gün,	80-85	119	Aşının kontrendike olduğu kişiler, geç başvuran kişiler
Aşı	Temastan sonraki üç gün içinde	70-90	39	Aşı endikasyonu olan herkese

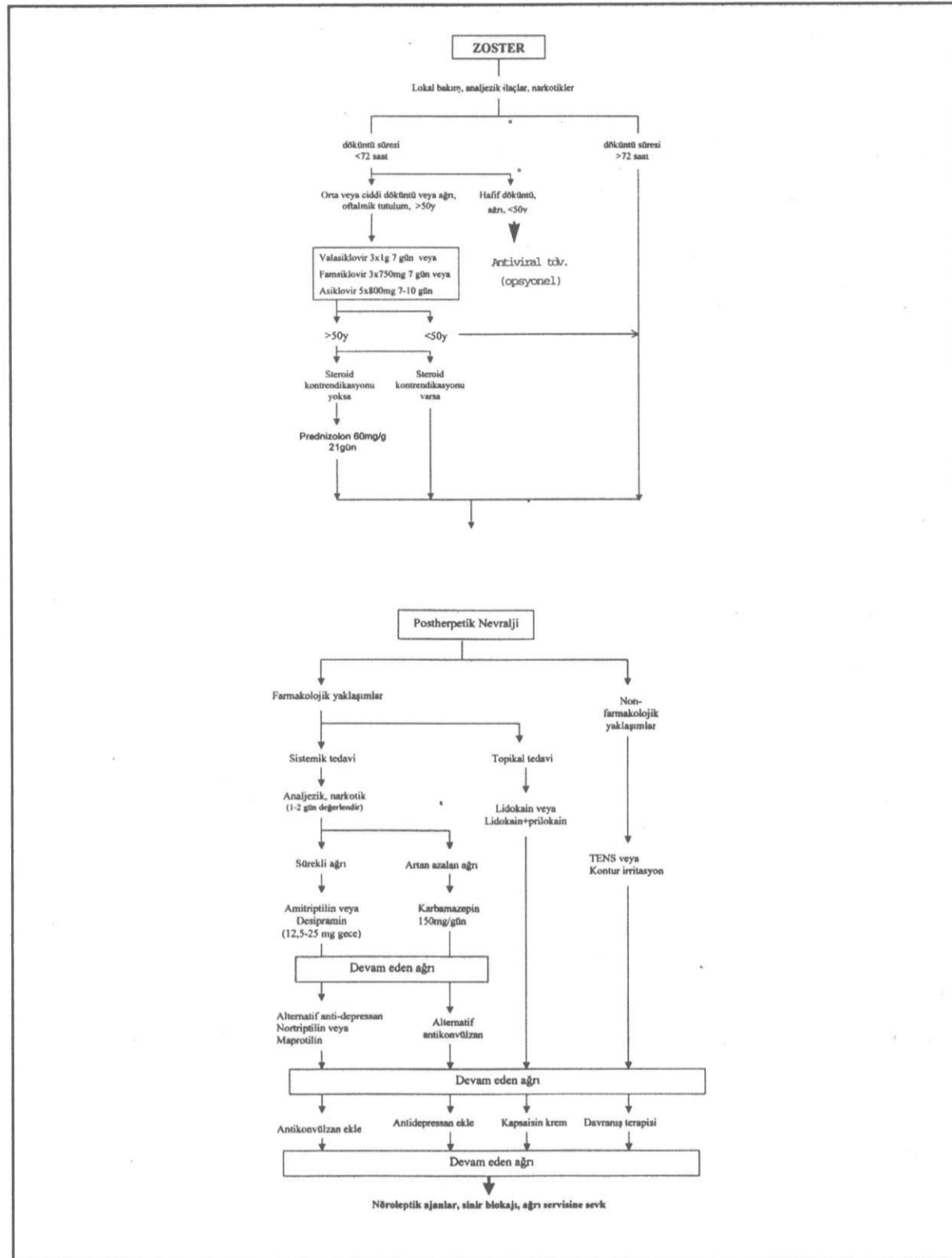
Tablo 3: Suçiçeğinde tedavi yaklaşımı (kaynak 27'den alınmıştır)

Hasta Grubu	Tedavi
İmmün kompetan hastalar	
Yenidoğanlar	İV asiklovir 10 gün
<12y çocuklar	Semptomatik tedavi, asiklovir p.o. 5 gün
>12y çocuklar, erişkinler	Oral valasiklovir, famsiklovir*, asiklovir* 5 gün
Son trimestre gebeler	Asiklovir p.o. 5 gün
Pnömoni veya organ tutulumu	Asiklovir İ.V. 7-10 gün
İmmün yetmezlikli hastalar	
Steroid tedavisi (yüksek doz)	Oral valasiklovir, famsiklovir*, asiklovir* 7 gün
Sitotoksik ilaç (metotreksat vb) kullanımı	Oral valasiklovir, famsiklovir*, asiklovir* 7 gün
HIV (+) hastalar	Oral valasiklovir, famsiklovir*, asiklovir* 7-10 gün Semptomlar ağırsa İ.V. asiklovir 7-10gün
Hematolojik veya solid organ malinitesi olanlar	İ.V. asiklovir 7-10 gün
Transplantsyon hastaları	
Asiklovir dirençli hastalık	İ.V. foscarnet 14 gün veya iyileşene kadar

*: Standart dozlar:Asiklovir (oral): çocuklarda 20mg/kg x5/gün Erişkinde 800mg x5/gün.

Asiklovir (parenteral): çocuklarda 8 saatte bir 500mg/m² erişkinde 8 saatte bir 10mg/kg

Oral valasiklovir 8 saatte bir 1000mg, oral famsiklovir 8 saatte bir 500mg, İV foscarnet 8 saatte bir 40mg/kg



Şekil 2: Zona zoster tedavi algoritması (Kaynak 19'dan alınmıştır)

KAYNAKLAR:

- 1) Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenmann J. Medical Microbiology. 8th ed. New York: George Thieme Verlag, 1992'den çeviren Küçükler Anđ M, Tümbay E, Anđ Ö. Tıbbi Mikrobiyoloji. Sekizinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1997:300-314.
- 2) Ertürk M. Herpes Simpleks Virusları. Editör: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Birinci baskı, Ankara:Güneş Kitabevi, 1999: 815-827.
- 3) Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G. Varicella-zoster virus infections: Biology, natural history, treatment and prevention. Ann Intern Med. 1988; 108: 221-37.
- 4) Cohen JI, Straus SE. Varicella-zoster virus and its replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 2525-45.
- 5) Straus SE. Introduction to Herpesviridae. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1557-64.
- 6) 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.
- 7) Rapp F, Vanderslice D. Spread of zoster virus in human embryonic lung cells and the inhibitory effect of idoxuridine. Virology 1964; 22: 321.
- 8) 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.
- 9) Hyman RW, Ecker JR, Tenser R. Varicella-zoster virus RNA in human trigeminal ganglia. Lancet 1983; 2: 814-6
10. Gilden DH, Rozenman y, Murray R ve ark. Detection of varicella-zoster virus nucleic acid in neurons of normal human thoracic ganglia. Ann Neurol. 1987; 22:377-80.
11. Mahalingam R, Wellish M, Cohrs R ve ark. Expression of protein encoded by varicella-zoster virus open reading frame 63 in latently infected human ganlionic neurons. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93:2122-4. (özet)
12. Lungo O, Panagiotidis CA, Annunziato PW ve ark. Aberrant intracellular localization of varicella-zoster virus regulatory proteins during latency. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95:7080-5. (özet)
13. Meier JL, Holman RP, Croen KD ve ark. Varicella virus transcription in human trigeminal ganglia. Virology 1993; 193:193-200.
14. Cohen JI. Infection of cells with varicella-zoster virus down-regulates surface expression of class I major histocompatibility complex antigens. J Infect Dis. 1998; 177:1390-3.
15. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, Aintablian N, Wallace MR. Detection of varicella-zoster virus DNA in air samples from hospital rooms. J Infect Dis. 1994; 169: 91-4
16. Wreghitt TG, Whipp PJ, Bagnall J. Transmission of chickenpox to two intensive care unit nurses from a liver transplant patient with zoster. J Hosp Infect. 1992; 20:125-6.
17. Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in VZV infection. Ann Intern Med. 1999; 130: 922-32.
18. Arvin AM, Moffat JF, Redman R. Varicella-zoster virus: aspects of pathogenesis and host response to natural infection and varicella vaccine. Adv Virus Res. 1996; 46: 263-309.

19. Rhonda GK, Straus SE. Postherpetic neuralgia: pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med.* 1996; 355: 32-42.
20. Gildea DH, Demasters BK, Laguardia JJ ve ark. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med.* 2000; 342: 635-45.
21. Gildea DH, Wright RR, Schneck SA ve ark. Zoster sine herpete: a clinical variant. *Ann Neurol.* 1994; 35:530-3
22. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE ve ark. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:89-96.
23. de Greef H. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1995; 39: 1546-53.
24. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C ve ark. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemoter.* 1995; 39: 1546-53.
25. Gildea DH, Dueland AN, Cohrs R ve ark. Preherpetic neuralgia. *Neurology* 1991; 41:1215-8
26. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB ve ark. Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 358-63.
27. Snoeck R, Andrei G, Declercq E. Current Pharmacological Approaches to the therapy of varicella-zoster virus infections: a guide to treatment. *Drugs* 1999; 57(2): 187-206.
28. Center for Disease Control and Prevention (CDC) internet home page.
29. Brunell PA, Taylor Wiedeman J, Geiser CF ve ark. Risk of herpes zoster in children with leukemia: varicella vaccine compared with history of chickenpox. *Pediatrics* 1986; 77:53-6.
30. Hardy IB, Gershon A, Steinberg S ve ark. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1545-50.
31. Levin MJ, Murray M, Rotbart HA ve ark. Immune response of elderly individuals to a live-attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis.* 1992; 166: 258-9.