



Varicella-Zoster Virus Enfeksiyonları: Epidemiyoloji, Tanı ve Aşı Güvenliği

Varicella-Zoster Virus Infections: Epidemiology, Diagnosis and Vaccine Safety

Kübra ATILAN¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

Article Info: Received; 30.11.2023. Accepted; 14.01.2023. Published; 17.01.2024.

Correspondence: Kübra Atılan; MD., Department of Medical Microbiology, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye. E-mail: kubraatilan.05@gmail.com

Cite as: Atılan K. Varicella-Zoster Virus Infections: Epidemiology, Diagnosis and Vaccine Safety. Life Med Sci 2024; 3(1): 5-15.

Özet

Orthoherpesviridae ailesi üyesi bir alfa herpesvirus olan varicellovirus humanalpha3 (varicella-zoster virus; VZV) dünya genelinde yaygın ve onlarca yıldır kullanılan koruyucu aşısı bulunan bir insan patojenidir. Primer enfeksiyon, iyileşme sonrası VZV'nin gangliyonik nöronlarda latent olarak kaldığı suçiçeğine neden olur. Çocukluk döneminde genel olarak hafif seyirli enfeksiyonlarla ilişkili olan primer VZV enfeksiyonu, yenidoğanlar, bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler veya yaşlılarda şiddetli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. VZV'ye karşı hücresel bağışıklığın ilerleyen yaşla birlikte azaldığı kişilerde veya bağışıklığı baskılanmış bireylerde, VZV yeniden etkinleşerek zoster'e (zona) neden olabilir. Canlı virüsün seri pasajlarla zayıflatılmış suşlarından geliştirilen VZV aşısı dünyanın birçok ülkesinde tek veya çift doz olarak pediatrik yaş grubu ulusal aşı programlarına eklenmiş olup, aşılama sonrası dönemde dünya genelinde VZV enfeksiyonlarının ve komplikasyonlarının önemli ölçüde azalmasına katkıda bulunmuştur. Pediatrik aşılarından ayrı olarak canlı ve rekombinant herpes zoster aşısı geliştirilmiş olup, 50 yaş ve üzeri erişkinler için kullanım onayı almıştır. On yıllardır güvenle kullanılan VZV aşısı ile ilişkili nadir komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bu makalenin odaklandığı ana konu VZV aşısı olup, bu aşılar ile bağlantılı olarak VZV enfeksiyonlarının tarihçesi, sınıflandırılması, epidemiyolojisi, kliniği, komplikasyonları, tanısı ve tedavisine dair genel bir bakış sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Suçiçeği, Varisella, Zona, Zoster, Komplikasyon.

Abstract

Varicellovirus humanalpha3 (varicella-zoster virus; VZV), a member of the *Orthoherpesviridae* family, is a human pathogen that is widespread worldwide and has a preventive vaccine that has been used for decades. Primary infection causes chickenpox, in which VZV remains latent in ganglionic neurons after recovery. Primary VZV infection, which is generally associated with mild infections during childhood, can lead to severe and potentially life-threatening complications in newborns, immunocompromised individuals, or the elderly. In individuals whose cellular immunity against VZV decreases with advancing age or in immunocompromised individuals, VZV may reactivate and cause zoster. VZV vaccines, developed from live virus strains weakened by serial passages, have been added to national vaccination programs for the pediatric age group as single or double doses in many countries of the world, and have contributed to a significant

decrease in VZV infections and associated complications throughout the world in the post-vaccination period. Apart from pediatric vaccines, live and recombinant herpes zoster vaccines have been developed and approved for use in adults aged 50 and over. Rare complications associated with VZV vaccines, which have been used safely for decades, may also occur. The main focus of this article is VZV vaccines, and in connection with these vaccines, it is aimed to provide an overview of the history, classification, epidemiology, clinic, complications, diagnosis, and treatment of VZV infections.

Keywords: Chickenpox, Varicella, Shingles, Zoster, Complications.

Giriş

Varicella-zoster virus (VZV) enfeksiyonu tipik olarak bağışık olmayan çocuklarda görülen primer suçiçeği enfeksiyonuna (*chickenpox*) ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde virüsün reaktivasyonu ile ilişkili herpes zoster veya zona (*shingles*) olarak tanımlanan klinik tabloya neden olmaktadır [1]. Suçiçeği, tipik olarak çocukları etkileyen dünya genelinde yaygın ve oldukça bulaşıcı bir hastalıktır [2]. VZV genel olarak hafif seyirli enfeksiyonlara neden olmasına rağmen gençler ve erişkinlerde, konjenital enfeksiyonlarda veya immün yetmezliği olan kişilerde hastaneye yatmayı gerektiren ciddi komplikasyonlarla da ilişkilendirilmiştir [2-4]. Esas olarak ileri yaşlı erişkinlerde görülen herpes zoster ise günlük yaşam aktivitelerinde azalmaya neden olurken, yaşam kalitesini etkiler ve kronik ağrı (post herpetik nevralji, PHN) dahil olmak üzere ciddi klinik komplikasyonlara yol açabilir [1].

Bu makalede VZV ilişkili enfeksiyonların epidemiyolojisi, kliniği, komplikasyonları, tanı yöntemleri ile suçiçeği ve herpes-zoster aşılı başlıklarındaki güncel gelişmelere yer verilmiştir.

Tarihçe

Antik dönemde giyilen kıyafetlerde bulunan veya savaşçıların giydiği ve vücudun belirli bir bölgesini kapatan bir çeşit zırh (savaş kemeri) için kuşak veya kemer anlamlarında kullanılan zoster terimi günümüzde, zona hastalığına neden olan latent VZV reaktivasyonundan kaynaklanan ve vücudun belirli bir bölgesini dermatomal olarak tutan herpes zoster tablosu ile ilişkilendirilmiştir [5]. MS 48 civarında, Romalı doktor Scribonius Largus, zonayı herpes ile ilişkilendiren ve burada zona ignea'nın (ateşli kuşak) kısaltması olan zonaya tıbbi bir anlam yükleyen ilk kişi olmuştur [5]. Herpes simpleks virus (HSV) ve VZV'nin neden olduğunu veziküler döküntülere ilişkin ilk raporlar eski uygarlıklara kadar uzanmaktadır.

Bununla beraber, James von Bokay'ın suçiçeği geçirmemiş çocuklarda, herpes zoster hastası bir kişiyle temas ettikten sonra suçiçeği geliştiğini gözlemllediği 1888 yılına kadar herpes zoster ile suçiçeği arasında bir ilişki olduğu öne sürülmemiştir [6]. Bu bağlantının kurulmasından yetmiş yıl sonra (1958) Weller, suçiçeği ve zoster'e neden olan virüsü izole edip kültürleyen ilk kişi olmuş ve her iki hastalığa da aynı virüsün neden olduğunu göstermiştir [7]. Virüsün tam DNA dizisinin belirlenmesi ise ancak 1986 yılında tamamlanabilmiştir [6-8]. VZV genom dizisinin ve gen ürünlerinin eksiksiz anlaşılması, rekombinant aşılı ve spesifik tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir basamak olmuştur [6].

Virüsün izole edildiği ilk dönemlerden sonra, 1974'te canlı zayıflatılmış aşının ve 1980'lerde asiklovirin ortaya çıkışı, sırasıyla enfeksiyondan korunma ve tedavi üzerinde önemli etkilere neden olmuştur [6]. Canlı zayıflatılmış Oka aşısı 1974 yılında Japonya'da geliştirilmiş [9] ve monovalan suçiçeği aşısı olarak 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) rutin aşılama için ruhsat almıştır [2]. Dörtlü aşı olarak bilinen kızamık-kabakulak-kızamıkçık-suçiçeği (*measles, mumps, rubella, varicella*; MMRV) aşısı ise bundan yirmi yıl sonra 2005'te onaylanmıştır [10]. Bu gelişmeleri daha yakın dönemlerde farklı yaş grupları için canlı attenüe ve rekombinant herpes-zoster aşılılarının onaylanma süreçleri izlemiştir.

Sınıflandırma

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) tarafından 2022 yılında yayınlanan sınıflandırma raporunda *Orthoherpesviridae* ailesi *Alphaherpesvirinae* alt ailesinde Varicellovirus cinsinde yer alan 20 farklı virüs arasında, insan enfeksiyonları ile ilişkili tek tür olan varicellovirus humanalpha3 literatürde yaygın olarak varicella zoster virus olarak yer almaktadır (Tablo 1) [11].

Varicellovirus cinsinde VZV dışında başlıca memeli türlerinden izole edilen çok sayıda virüs türü yer alır. Bu virüslerden biri olan Varicellovirus cercopitheciinalpha9 (simian varisella virus, SVV) ilk olarak 1967'de Clarkson ve ark. tarafından vervet maymunlarında suçığı benzeri hastalık salgınında tanımlanmıştır. Filogenetik analizler SVV ve VZV genomlarının benzer özellikler taşıdığını göstermektedir [7,11]. Çift sarmallı DNA genomuna sahip VZV için [12], viral genomdaki nükleotid polimorfizmlerine dayalı olarak yedi farklı ana filogenetik dal (*clade*) (1-6, 9) ve bir

geçici dal (VIII) önerilmiştir [13]. Klad 1 ve 3 suşları esas olarak Avrupa, Amerika ve Okyanusya'da yaygınken, klad 2 suşları Asya'da ve klad 5 suşları Afrika'da baskındır. Hem Oka hem de MAV/06 türevi aşı suşları klad 2 virüslerden türetilmiş olup, bu aşı virüslerinin diğer kladlar ile çapraz reaktivite gösterdiği ortaya konmuştur [13]. Oka ve MAV/06 suşları Japonya ve Kore'deki suçığı ile enfekte çocukların klinik izolatlarından elde edilen VZV izolatlarının farklı sıcaklıklarda birkaç hücre hattında seri pasajları ile zayıflatılmıştır [13].

Tablo 1. Tıbbi önemi olan herpesvirus türlerinin taksonomik sınıflandırması (ICTV 2022) [11].

Duplodnaviria > Heunggongvirae > Pevloviricota > Herviviricetes > Herpesvirales > Orthoherpesviridae >			
Aile	Alt-aile	Cins	Tür
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Simplexvirus	Simplexvirus humanalpha1 (HSV-1)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Simplexvirus	Simplexvirus humanalpha2 (HSV-2)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Simplexvirus	Simplexvirus macacinealpha1 (Herpes B virus)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>	Varicellovirus	Varicellovirus humanalpha3 (VZV)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Cytomegalovirus	Cytomegalovirus humanbeta5 (CMV)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Roseolovirus humanbeta6a (HHV-6A)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Roseolovirus humanbeta6b (HHV-6B)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Betaherpesvirinae</i>	Roseolovirus	Roseolovirus humanbeta7 (HHV-7)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Gammaherpesvirinae</i>	Lymphocryptovirus	Lymphocryptovirus humangamma4 (EBV)
<i>Orthoherpesviridae</i>	<i>Gammaherpesvirinae</i>	Rhadinovirus	Rhadinovirus humangamma8 (HHV-8)

Kisaltmalar: CMV; İnsan sitomegalovirus. EBV; Epstein-Barr virus. HHV; Human herpes virus. HSV; Herpes simpleks virus. VZV; Varicella-zoster virus.

Viral proteinler ve immunojenisite

VZV zarfında en az dokuz farklı glikoprotein bulunur ve bunlar arasında glikoprotein E (gE), gB ve gH immünodominant proteinlerdir. Aşılama sonrası ağırlıklı olarak anti-gE ve anti-gB antikorlarının oluştuğu gözlenirken, en güçlü nötralizan antikorların gH'ye özgü olduğu gösterilmiştir [13].

Konak ve Doku Tropizmi

Primatlardaki varicelloviruslar, prototip insan virüsü VZV ve onun primatlardaki homolog virüsü olan SVV'yi içerir. Her iki virüs türü de primer enfeksiyon olarak konakçıda suçığıne neden olur, gangliyonik nöronlarda latent olarak kalır ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde ilgili konakçılarda herpes zoster'e neden olacak şekilde reaktif olabilirler [7]. Latent dönemde viral partikül

üretilemez ve belirgin bir nöronal hasar meydana gelmez [12].

Solunum yolu ile alınan VZV, hiçbir hayvan rezervuarı olmaksızın doğal olarak sadece insanları enfekte eder ve ana hücrel hedefleri T lenfositler, epitel hücreleri ve ganglionlardır [12]. Duyarlı konakçılara bulaşmanın ardından VZV, orofarinkste çoğalır, T hücreleri enfekte eder ve bu hücreler virüsü cilde ve muhtemelen diğer organlara yayarlar [12]. Primer viremi, bulaştan dört ila altı gün sonra gelişir ve diğer herpes virüslere benzer şekilde virüs karaciğer, dalak ve duysal gangliyonlara yayılabilir [14]. Primer enfeksiyondan sonra virüs, duysal ganglionlarda latent kalır, reaktif olduğunda ağrı, kaşıntı ve karıncalanma ile ilişkili dermatomal dağılımda döküntü ve veziküller ile ortaya çıkan herpes zoster'e (zona) neden olur [14].

Bulaş ve Epidemiyoloji

Suçiçeği, öksürme ve hapşırma yoluyla yayıldığı düşünülen, dünya çapında yaygın hava yoluyla bulaşan bir hastalıktır [12,15]. Bununla beraber bu tür bulaş yerine günümüzde virüsün çok sayıda yoğun enfeksiyöz partikül içeren cilt veziküllerinin patlaması sonrası havaya saçılması ve hücreden serbestleşmiş bu virüslerin hava yoluyla taşınmasının ana bulaş kaynağı olduğu düşünülmektedir [12]. Bulaşma cilt lezyonlarının sayısı ile doğru orantılıdır ve deri lezyonları olmayan enfekte çocuklar bulaştırıcı değildir [12]. Döküntülerin ortaya çıkmasından bir ila iki gün önce, tüm lezyonlar kabuklanıncaya kadar yayılmaya başlayabilir. Benzer şekilde zona hastaları da suçiçeğini bağışıklığı olmayan kişilere deri lezyonları ile (veziküllerle) temas yoluyla yayabilirler [15].

VZV son derece bulaşıcıdır ve ılıman ülkelerde olağanüstü yüksek iletim hızıyla hava yoluyla yayılır [12]. İliman ve tropik iklimler arasındaki suçiçeği epidemiyolojisindeki farklılıkların, VZV virionlarının yapısal özellikleriyle (örneğin, ısı ve/veya nemle inaktivasyon) veya maruz kalma riskini etkileyen faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir [12,15]. Tropik bölgelerde ileri yaşlarda görülme eğilimindedir ve daha ciddi hastalıklara neden olabilmektedir [15].

VZV'nin son derece etkili bulaşı, suçiçeği aşısının kullanıma sunulmasından önce çoğu çocuğun 10 yaşından önce hastalığa yakalanacağı anlamına geliyordu [12]. En yüksek prevalans 4-10 yaş grubunda olup, ikincil enfeksiyon oranı %90'dır [9,15]. Sonuç olarak, aşı öncesi dönemde insanların %90'ından fazlası ergenlik öncesi dönemlerde enfekte olurken, yetişkinlerin yalnızca küçük bir kısmı (<%5-10) duyarlı kalıyordu. Varisella, kış ve ilkbaharda ya da serin ve kuru mevsimlerde en yüksek görülme sıklığıyla güçlü bir mevsimsel patern gösterir [12]. Bununla beraber, suçiçeği enfeksiyonları dünya genelinde yıl boyu bulaşma zincirini sürdürecektir; salgınlar her 2-3 yılda bir ve genellikle çocuk bakım merkezleri ve okullar gibi çocukların bir araya geldiği ortamlarda ortaya çıkar; ancak hastaneler, bakımevleri, mülteci kampları, askeri birlikler ve islahevleri gibi diğer yaş gruplarında ve ortamlarda da ortaya çıkabilir [12].

Çocukluk çağına suçiçeği aşılmasının rutin olarak önerildiği ülkelerde suçiçeği epidemiyolojisi önemli ölçüde değişmiştir. 1995 yılında tek doz, 2007 yılında ise iki doz aşılama programının uygulamaya konulduğu ABD'de suçiçeği görülme sıklığı, çocuklarda hastaneye yatış ve ölümler >%95 oranında azalmıştır [12].

Zoster epidemiyolojisi neredeyse yalnızca uzun yaşam beklentisi olan gelişmiş ülkelerde tanımlanmıştır. VZV'ye karşı hücre aracılı bağışıklığın azalması nedeniyle zosterin görülme sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte artar. PHN, zosterin en ciddi komplikasyonudur ve suçiçeği vakalarının ~%15'inde görülür. Yaş, PHN için en önemli risk faktörüdür ve risk 50 yaşından sonra hızla artmaktadır. VZV aşısı öncesi dönemde yetişkinlerin yaklaşık %30'unda zoster gelişmekte idi. Ancak son zamanlarda yaşlı insanların, bağışıklık sistemi baskılanmış organ nakli alıcılarının, kanser veya otoimmün hastalık için kemoterapi alan hastaların, HIV ile enfekte kişilerin ve kronik hastalığı olan hastaların artan sayısı nedeniyle nüfusun daha büyük bölümünde VZV'ye karşı zayıflamış bağışıklık nedeniyle zoster gelişmiştir [12].

Suçiçeği aşılmasının zoster epidemiyolojisi üzerindeki etkisi ise değerlendirilmeye devam etmektedir. Suçiçeği aşısı olan sağlıklı kişilerin zoster riski, aşılanmamış kişilere göre daha düşüktür. Bununla beraber, gelişmiş ülkelerde zosterin genel nüfus oranlarını inceleyen çoğu çalışma, suçiçeği aşılama programlarına sahip olup olmadıklarına bakılmaksızın bu ülkelerde artan insidans eğilimlerini göstermektedir [12].

Klinik Hastalıklar ve Komplikasyonlar

Suçiçeği, küçük, kaşıntılı veziküller oluşturur ve kabuk bağlayan bir deri döküntüsüne neden olur [15]. Döküntüler genellikle göğüste, sırtta ve yüzde başlar ve daha sonra diğer bölgelere yayılır. Genellikle beş ila yedi gün süren ateşe, yorgunluk, farenjit ve baş ağrısı eşlik eder. Semptomlar maruziyetten 10 ila 21 gün sonra başlar, ancak ortalama kuluçka süresi yaklaşık iki haftadır [15].

Suçiçeği kliniği yetişkinlerde çocuklara göre daha şiddetlidir [12,15]. Primer VZV enfeksiyonu, yenidoğanlar, bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler veya yaşlılar için özellikle şiddetli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol

açabilmesi nedeni ile önemlidir [12,14]. Bu komplikasyonlar arasında pnömoni, bakteriyel cilt enfeksiyonları, ensefalit ve miyokardit yer alır [14,15].

Geçmişte suçiçeği geçirmiş kişilerde virüsün reaktivasyonu viral replikasyona ve herpes zoster veya zona olarak bilinen ağrılı cilt veziküllerinin oluşumuna neden olur [12,14]. Herpes zosterde ilgili nöronlar tarafından innerve edilen dokularda gelişen viral replikasyon inflamasyona ve hücre ölümüne neden olurken, zona gelişen erişkinlerin yaklaşık %15'inde uzun süreli bir durum olan post-herpetik nevraljiye neden olabilir [12,14]. Kalıcı radiküler ağrıya yol açabilen bu sürecin patogenezi ise tam olarak bilinmemektedir ve tedavi süreci zordur [12]. VZV reaktif olduğunda gangliyonlar nekrotik ve hemorajik hale gelir [12]. Reaktif enfeksiyonlarda ayrıca; herpes zoster oftalmikus, retinit ve ülser, miyelit, kraniyal sinir felci, menenjit, felç (vaskülopati; iskemik ve hemorajik inme), pankreatit ve hepatit gibi gastroenterolojik enfeksiyonlar dahil olmak üzere başka zoster komplikasyonları da gelişebilir [12].

VZV Aşılıarı

Aşılama, hastalıkların görülme sıklığını azaltmaya veya ortadan kaldırmaya, ciddi hastalıkları önlemeye, ortalama yaşam süresini artırmaya yardımcı olan, halk sağlığının temel bir bileşeni olarak kabul edilmektedir [2]. Aşılama, bulaşıcı hastalıkları önlemenin ve kontrol etmenin en etkili yoludur ve aşılama genel olarak yılda 2 ila 3 milyon hayat kurtardığı tahmin edilmektedir [16]. Hem geliştirilmekte olan yeni aşılama hem de kullanım onayı almış aşılama güvenilirliliği ulusal ve uluslararası sağlık kurumları için temel bir önceliktir ve yeni aşılama programlarının uygulanmasına ve mevcut aşı programlarının gözden geçirilmesine ilişkin politika kararlarında birincil endişe kaynağıdır [2,17]. İlk kullanım izni için klinik araştırmalarda sıkı testlerle kanıtlanmış bir güvenilirlilik gerekli iken, bir aşı piyasaya sürüldükten sonra da uzun süreli kullanım sırasında güvenilirliliğinden emin olmak için sürekli izlem gereklidir [2,18].

VZV, etkili aşılama mevcut olduğu tek insan herpes virüsüdür [12]. Suçiçeği veya aşılama olmadan sonra hem vahşi tip hem de aşı tipi VZV latentlik kazanır ve suçiçeğine karşı uzun süreli bağışıklık

gelişir [12]. Ancak bu bağışıklık, reaktivasyona karşı tam bir koruma sağlamaz. Bu nedenle VZV enfeksiyonları ve komplikasyonlarından korunmak için iki farklı grup aşı kullanılır (Tablo 2) [12]. Bunlardan biri suçiçeğini önlemek için uygulanan pediatrik aşılama iken, diğeri zoster ve post-herpetik nevraljiyi önlemek için kullanılan ve başlıca erişkinlerde kullanılan zoster aşılama [12,19].

Suçiçeği aşılama

İlk VZV aşısı (Oka suşu) Takahashi ve ark. tarafından suçiçeği olan bir erkek çocuktan izole edilen virüsün, bazı pasajlar düşük sıcaklıkta (34°C) olmak üzere, insan ve kobay (*guinea pig*) fibroblastlarında 33 seri pasaj ile zayıflatılması yolu ile canlı zayıflatılmış aşı olarak 1974 yılında Japonya'da geliştirildi [12].

Başlangıçta aşı, latent vOka (*wild-type VZV*) korkusu, virüsün onkogenik olma olasılığı ve aşı kaynaklı bağışıklığın uzun süreli olmayacağı olasılığı nedeniyle tartışmalıydı. Aşı, yaklaşık 5 yıl boyunca Japonya'da test edildi ve 1979'a gelindiğinde ABD'de aşılama büyük ilgi oldu, çünkü lösemi nedeni ile tedavi edilen çok sayıda çocuk suçiçeği enfeksiyonundan öldü. O dönemde yapılan bir çalışmada, halen idame kemoterapisi alan, remisyonda lösemili 500'den fazla çocuğa vOka aşısı yapıldı. Aşı, vahşi tip VZV enfeksiyonundan önemli ölçüde daha güvenliydi ve alıcıların ~%85'ini suçiçeğinden korudu. Sağlıklı çocuklarda yapılan diğeri çalışmalar da aşılama suçiçeğine karşı yüksek düzeyde güvenlik ve koruma sağladığını ortaya koydu. Böylece, 1995 yılında bu zayıflatılmış suçiçeği aşısı ABD'de lisans aldı ve 1 yaşındaki sağlıklı çocuklara rutin aşılama önerildi. Suçiçeği yükünü daha fazla azaltmak ve salgınları önlemek için 2007 yılında ABD suçiçeği aşı politikası 12-15 ay ve 4-6 yaşlarında olmak üzere iki dozlu aşı programına güncellendi. Bu değişikliğin nedeni iki doz suçiçeği aşısının %92-95 aşı etkinliği ile daha fazla koruma sağlaması idi [20]. Günümüzde, sağlık çalışanları da dahil olmak üzere suçiçeği bağışıklığı kanıtı olmayan daha büyük çocuklar, ergenler ve yetişkinler için de iki doz suçiçeği aşısı önerilmektedir [12].

ABD'nin 1995 yılında tek doz suçiçeği aşısını evrensel bir program olarak benimseyen ilk ülke

olmasından sonraki 30 yılda çocuklar için rutin suçiçeği aşılama programı uygulayan ülkelerin sayısı, istikrarlı bir şekilde arttı [2,9]. Günümüzde (2021 sonrası) Türkiye'nin de dahil olduğu 40'dan fazla ülke tek veya çift doz aşılama programlarına eklemiş durumdadır [9]. VZV aşısı Türkiye'de 2013 yılından beri aşı takvimine eklenmiş olup, 12. ay sonunda tek doz olarak uygulanmaktadır [9]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), suçiçeğinin önemli bir hastalık yükü oluşturduğu ülkelerde, %80'in üzerinde yüksek bir aşı kapsamına ulaşmayı ve bunu sürdürmeyi sağlayabilecek koşullar altında evrensel suçiçeği aşılarının başlatılmasını önermektedir [21]. Bununla beraber, hem ülkeler arasında hem de bölgesel olarak aşılama programları, önerilen doz sayısı (bir veya iki), önerilen suçiçeği aşısının türü (tek değerli, dört değerli MMRV veya her ikisi) açısından farklılıklar göstermektedir.

Canlı zayıflatılmış suçiçeği aşısının, vahşi tip virüse göre on kat daha az bağışıklığa neden olduğu iyi bilinmektedir [13]. Bununla birlikte, suçiçeği aşısının 1995 yılında kullanılmaya başlanmasından bu yana vaka sayılarında ve komplikasyonlarda önemli bir azalma sağlanmış olup, aşının enfeksiyonların yaklaşık %70 ila %90'ını ve ciddi hastalıkların %95'ini önlediği tahmin edilmektedir [15]. Ancak, bazı ülkelerde bebekler için halen evrensel bir suçiçeği aşılama programı bulunmamaktadır ve seçici olarak yalnızca yüksek riskli gruplar veya sağlık çalışanları aşılanmaktadır. Bunun nedeni, sağlıklı çocukların suçiçeğine yakalandıklarında sıklıkla hafif semptomlar geliştirmeleridir, ki bu nedenle suçiçeği aşısının önceliği diğer yeni aşılarda gerisinde kalıyor [9]. Aşılama programının maliyet etkinliği gibi diğer faktörler de ülkelerin halk sağlığı önceliklerini etkilemektedir. Bir ülkenin ulusal suçiçeği aşılama programıyla ilgili olarak seçebileceği 3 yol vardır; aşığı ulusal aşılama programına eklememe, hastalığın ciddiyetini hafifletmek için 1 dozluk aşılama rejimi uygulama veya VZV'yi nihai olarak ortadan kaldırmak için 2 dozluk aşılama rejimi uygulama [9].

VZV aşı programlarının yaygınlaşması ile beraber birçok ülkede doğal enfeksiyonlar ve ilişkili komplikasyonların yerine zayıflatılmış aşı suşları ile ilişkili komplikasyonlar ve olgular raporlanmakta ve aşı suşlarının neden olduğu

enfeksiyonların özellikleri ve olası risk faktörleri araştırılmakta ve sürekli olarak izlenmektedir [4]. Suçiçeği aşısı güvenlidir ve genel olarak iyi tolere edilir. Çocuklarda aşılamanın ardından vOka'nın neden olduğu döküntü olağandışıdır ve meydana gelse bile aşılama sonrası çocuklarda genellikle az sayıda cilt lezyonu gelişir. Vahşi tip VZV aşılanmış çocukları enfekte ettiğinde ise nadiren yaygın bir döküntü gelişir. Aşı tipi VZV'nin aşılanmış kişilerden başkalarına bulaşması nadirdir. Aşılama sonrasında zoster gelişme riski, vahşi tip VZV'nin neden olduğu suçiçeği sonrasında göre daha düşüktür [12].

Suçiçeği aşılarının güvenliğini değerlendiren toplam 17 sistematik derlemenin incelendiği bir araştırmada dünya genelindeki birçok bölge ve ülkeden gelen veriler analiz edilmiş ve genel olarak, bir ve iki doz tek değerli ve dört değerli aşılardan sonra bazı lokal reaksiyonların (tipik olarak hafif) gelişebildiğine dikkat çekilmiştir [2]. Sunulan kanıtlar genel olarak suçiçeği aşıları ile MMR aşıları veya plasebo grupları arasında sistemik yan etki oranlarının karşılaştırılabilir olduğunu, özellikle ateş oranlarının MMR+V grupları ve MMRV gruplarında MMR gruplarına kıyasla daha yüksek olabildiği belirtilmektedir [2]. Ek olarak, sistemik yan etkiler için göreceli riskin, ilk doza kıyasla ikinci dozdan sonra (hem tek değerli hem de dört değerli aşılarında) daha düşük olabileceğine dikkat çekilmiştir [2]. MMR ve MMRV aşısı uygulanan kişilerde aşıyla ilişkili febril nöbet insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı [2], ancak bir derlemede MMR ile uygulanan tek değerli aşının hiç aşı yapılmayanlara kıyasla 3.13'lük bir artmış risk oranı bildirdiği (*düşük kesinlikte kanıt*), bir veya iki dozlu tek değerli aşılama için ise nöbetlere ilişkin veri bildirilmediği belirtilmiştir [22]. Diğer raporlanan yan etkiler arasında monovalan aşı ile anafilaksi gelişmesi, Oka VZV aşı suşunun viral reaktivasyonu ve ardından menenjit veya ensefalit ile sonuçlanan dissemine enfeksiyon, artrit/artralji, Kawasaki hastalığı, Stevens Johnson sendromu ve suçiçeği reaktivasyonu menenjitini içermektedir [2].

Herpes zoster aşıları

Suçiçeği aşısının geliştirilmesi, zoster ve komplikasyonlarını önleyecek farklı bir aşının

geliştirilmesinin önünü açmıştır [12]. Zoster aşısı, suçiçeği ve kızamık gibi profilaktik aşılardan aksine, alıcının aşılardan önce zaten enfekte olduğu ve alıcının zaten önemli ölçüde bağışıklığa sahip olduğu latent VZV'nin yeniden aktivasyonunu ve replikasyonunu önlemeyi amaçlayan terapötik bir aşıdır [12].

Hope-Simpson, primer VZV enfeksiyonunun, duyu ganglionlarda VZV'nin yaşam boyu latentliğini oluşturduğunu ve latent VZV'nin ve dolayısıyla zosterin yeniden aktivasyonunu, replikasyonunu ve yayılmasını önleyen VZV'ye karşı bağışıklığı indüklediğini öne sürdü. Bu bağışıklığın kademeli olarak azaldığını ve sonunda latent VZV'nin reaktivasyonuna, çoğalmasına ve zoster olarak yeniden ortaya çıkmasına izin verdiğini öne sürdü. Ayrıca VZV'ye hem eksojen hem de endojen maruz kalmanın konağın bağışıklığını uyardığını öne sürdü. İkinci zoster ataklarının nadir olduğuna dikkat çekerek, bir zoster atağının aynı zamanda VZV'ye karşı bağışıklığı uyardığını, böylece konağa başka bir zoster atağına karşı bağışıklık kazandırdığını öne sürdü. Sonraki araştırmalar ise Hope-Simpson'ın bu hipotezini doğrulamıştır [12].

Günümüzde herpes zosteri önlemek için canlı zayıflatılmış zoster aşısı ve rekombinant zoster aşısı olmak üzere iki aşı bulunmaktadır [1]. Tek doz olarak uygulanan canlı zayıflatılmış zoster aşısı (Zostavax, Merck, ABD) 2006 yılında 60 yaş ve üstü yetişkinlerde zosterin önlenmesi için ruhsat almış ve bu onay 2011'de 50 yaş ve üstü yetişkinleri kapsayacak şekilde revize edilmiştir [19,23]. Bu aşı, çocukluk çağında uygulanan VZV aşısının daha güçlü bir versiyonudur ve doz başına yaklaşık 15 kat daha fazla zayıflatılmış virüs plak oluşturucu birimi içerir, çünkü zayıflatılmış Oka suşundan geliştirilen pediatrik aşılardan, ileri yaşlı erişkinlerde T hücre yanıtını artırmak için yeterli olmamıştır [1,12,24]. Rekombinant zoster aşısı (RZV) (Shingrix, GlaxoSmithKline) olarak bilinen ikinci aşı 2017 yılında ruhsatlandırılmıştır. Canlı zoster aşısından farklı olarak bu aşı, bağışıklık tepkisini artırmak için bir adjuvan (AS01B) ile CD4⁺ T hücrelerin ana hedefi olan rekombinant gE'yi içeren bir subünit aşıdır. Aşı, 2-6 ay aralıklarla intramusküler uygulanan iki dozluk bir seri olarak onaylanmıştır. RZV'nin bağışıklığı yeterli 50 yaş üstü yetişkinlerde kullanılması hedeflenmektedir [1,12,25].

Tablo 2. VZV aşuları ve aşı takvimi.

Aşı türü	Üretici	R
Pediatrik Oka aşuları (monovalan)		
Oka/Merck MRC-5	Merck (ABD)	Varivax [9,13]
Oka	GlaxoSmithKline (Belçika)	Varilrix [9,13]
Oka/Biken	Sanofi Pasteur (France)	Okavax [9]
Oka/Biken	Biken (Japan)	Biken [13]
MAV/06	Green Cross Biopharma (Güney Kore)	SuduVax [9]
MAV/06 MRC-5	Green Cross Biopharma (Güney Kore)	Barycela [9,13]
MAV/06 MRC-5	Green Cross Biopharma (Güney Kore)	MG1111 [13]
Oka	ChangChun (Çin)	Vari-L [9,13]
Oka/SK MRC-5	SK Bioscience (Güney Kore)	SKYvaricella [9,13]
Pediatrik Oka + MMR aşuları		
Oka	Merck (ABD)	ProQuad [9]
Oka	GlaxoSmithKline (Belçika)	Priorix-Tetra [9]
Herpes zoster aşuları		
Canlı zayıflatılmış (Oka)	Merck (ABD)	Zostavax [1,19,23]
Oka/SK	SK Bioscience (Güney Kore)	SKYzoster [13,26]
Rekombinant aşı	GlaxoSmithKline (Belçika)	Shingrix [1,25,26]
VZV; Varicella-zoster virus.		

Ruhsat öncesi klinik çalışmalar, canlı zoster aşısı etkinliğinin %50 ila %70 arasında olduğunu, rekombinant aşının etkinliğinin ise %90 ila %97 arasında olmak üzere daha yüksek olduğunu göstermiştir [1]. Kanada'da yürütülen yakın tarihli bir çalışmada [1], bu iki aşının yaklaşık 10 yıllık takip süresine sahip saha çalışmaları gözden geçirilmiş ve canlı ve rekombinant aşılar için sırasıyla %46 ve %85 aşı etkililiği belirlenmiştir. Ayrıca, etkinlik çalışmalarından elde edilen güvenlik verileri, rekombinant aşıda daha yüksek oranlarda olmakla birlikte, her iki aşıda da görülen, çoğunlukla lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve hafif sistemik reaksiyonlarla klinik çalışmalara benzer istenmeyen etki sonuçlarını göstermektedir. İzlem süresinde olguların %1'inden daha azında meydana gelen nadir yan etkiler, her iki aşı tipinde de görülmüş olup, bu yan etkiler canlı zoster aşısı ile yaygın (*dissemine*) herpes zoster enfeksiyonunu ve rekombinant aşı ile Guillain-Barré sendromunu içermektedir [1].

Tanı

Varisella ve zoster tanısı çoğunlukla klinik olarak sırasıyla karakteristik jeneralize veya tek taraflı dermatomal veziküler döküntülere dayalı yapılır [12]. Akut suçiçeği enfeksiyonunun laboratuvar tanısı ise serolojik testler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile konur. Gerçek zamanlı PCR testleri yaygın olarak kullanılmaktadır ve mevcut en duyarlı ve spesifik testlerdir [14]. Serum örneklerinde VZV'ye özgü antikörlerin ölçülmesiyle yapılan tanı da anlamlıdır, ancak hastaların antikör geliştirmesi için gereken süre nedeniyle klinik olarak faydalı olacak kadar hızlı sonuçlar vermez. Serum antikörleri, anti-VZV IgM tespit edilmedikçe genellikle işe yaramaz ve varlığı bile spesifik olmayabilir [12].

VZV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı için şu anda en yararlı yaklaşımlar deri veziküllerinden (sürüntü, sıvı veya kabuk olarak sunulan), tükürük örneğinden ve nörolojik semptomlar mevcutsa beyin omurilik sıvısından alınan materyalde PCR ile viral DNA'nın saptanmasını içerir. VZV antijenlerinin veziküllerden direkt immüno floresan antikör (DFA) yöntemi ile saptanması da hızlı ve spesifiktir, ancak PCR'den daha az duyarlıdır [12].

VZV DNA, döküntünün ortaya çıkmasından 10 gün önce bile T hücrelerinde tespit edilebilir (viremi) ve sonrasında bu pozitiflik bir hafta daha devam edebilir [12]. Aşılınmış kişilerde döküntü veya menenjit (döküntü olmasa bile) gibi VZV enfeksiyonunu düşündüren klinik semptomlar geliştiğinde, VZV'nin PCR ile tanımlanması önemlidir ve virüsün vahşi tip VZV veya vOka olduğunu belirlemek faydalı olabilir [12].

VZV DNA'sı ayrıca, spesifik semptomların yokluğunda ciddi stres altındaki yetişkinlerin ve çocukların tükürük örneklerinde, geçici olarak tespit edilebilir ve bu durum virüsün subklinik reaktivasyonunu gösterir. Bununla beraber, VZV DNA'nın varlığı mutlaka bulaşıcı virüsün varlığına delalet etmez. Zoster sırasında, enfekte olmuş tek bir hücre binlerce kopya VZV DNA'sı içerebilir ve bu DNA, bulaşıcı VZV temizlendikten sonra uzun süre varlığını sürdürebilir. Ayrıca, VZV DNA'sının asemptomatik saçılımına ilişkin kanıtlara rağmen, asemptomatik bireylerin VZV enfeksiyonunu bulaştırdığını gösteren çok az epidemiyolojik kanıt bulunmaktadır. Buna karşın, HSV enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatik saçılmadan kaynaklanır ve duyarlı kişilere yayılır [12]. Tüm bu durumlarla beraber, minimal semptomları olan immün sistemi yeterli bireylerde tükürük veya kanda VZV DNA'sının saptanması, döküntü başlangıcından önce erken zoster tanısı şüphesine ve PHN'den sorumlu hasar meydana gelmeden önce gangliyonik enfeksiyonu durdurmak için antiviral tedavinin yeterince erken başlatılmasına izin verebilir [12].

Seroepidemiolojik çalışmalar veya VZV'ye duyarlı kişilerin belirlenmesi için tarama testi olarak enzime bağlı immüno sorbent analizler (ELISA) tercih edilmektedir [14]. Kemilüminesan immünoassay (CLIA), immün floresan antikör (IFA), membran antijenine karşı floresan antikör (FAMA) testi, antikomplement immüno floresans (ACIF) testi ve lateks aglütinasyon testi, lateral flow immüno kromatografik testler ise antikör (IgG) varlığını saptamada kullanılabilen diğer tanı yöntemleridir [14,27,28]. Bu testler arasında ELISA ve FAMA en yaygın kullanılanlardır [28].

Veziküler sıvı, BOS ve biyopsi materyalinin hücre kültürü sistemleri (*shell vial* hücre kültürü de dahil olmak üzere) tanı ve araştırma amaçlı

virüsün çoğaltılması ve nötralizasyon testleri için kullanılabilir [28,29].

Klinik endikasyon varlığında veya araştırma amaçlı olarak VZV'nin asiklovire dirençli olup olmadığını belirlemek için PCR ürünlerinin restriksiyon enzimi ile kesilmesi (PCR-RFLP) veya viral genomun spesifik bölümlerinin dizi analizi gibi ileri yöntemler de kullanılabilir [12].

Antiviral Tedavi

Suçiçeği enfeksiyonunda tedavi temel olarak semptomların giderilmesine yöneliktir [15]. Koruyucu bir önlem olarak, enfekte kişilerin bulaşıcı oldukları süre boyunca genellikle evde kalmaları gerekmektedir. Topikal kalamın losyonu kaşıntıyı hafifletebilir. Ilık suyla günlük temizlik, sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesine yardımcı olur. Ateşi düşürmek için asetaminofen kullanılabilir, ancak Reye sendromuna neden olabileceği için aspirin kullanımından kaçınılması gerekir [15].

Hem suçiçeği hem de zoster'e karşı antiviral ilaçlar ve aşılardan mevcuttur ve VZV'nin neden olduğu hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde etkilidirler [12]. Maruz kaldıktan sonraki üç gün içinde aşılanmanın da çocuklarda sonuçları iyileştirebileceği bildirilmiştir [15]. Suçiçeği aşısı bulunmayan ülkelerde, birkaç hafta boyunca geçici koruma sağlayan pasif immünizasyonun (VZV'ye özgü antikorların enjeksiyonu) hastalığı önlemede kullanılabileceği de değerlendirilmiştir [12]. Pasif immünizasyonun asıl kullanım alanı ise, bağışıklığı baskılanmış hastalar gibi komplikasyon gelişme riski taşıyan ve ciddi düzeyde maruziyet yaşayan kişilere, hastalığın önlenmesine yardımcı olmak için, VZV'ye karşı yüksek titrede antikorlar içeren bir preparat olan intramusküler varicella-zoster immün globulin verilmesidir [15].

Döküntünün başlamasından sonraki 24 saat içinde çocuklara asiklovir verilmesi semptomları sadece bir gün azaltmakta, ancak komplikasyon oranlarına bir etkisi olmamaktadır, bu nedenle bağışıklık fonksiyonu normal olan çocuklara antiviral tedavi önerilmemektedir [15]. Buna karşın yetişkinlerde enfeksiyon daha şiddetli olma eğilimindedir, bu nedenle 13 yaş üstü bireylerde sağlıklı olsalar bile oral antiviral tedavi almaları önerilmektedir [12]. Bu yaş grubunda yer alan

kişilere döküntülerin başlamasından sonraki 24 ila 48 saat içinde antiviral ilaçlarla (asiklovir, famsiklovir veya valasiklovir) tedaviye başlanması tavsiye edilir [12,15]. Sıvı alımının artırılması, ateş düşürücü ve antihistaminiklerin kullanımı gibi destekleyici bakım da tedavinin önemli bir parçasıdır. Antiviraller genellikle hamile kadınlar dahil yetişkinlerde endikedir çünkü bu grup komplikasyonlara daha yatkındır [15]. Tercih edilen tedavi genellikle oral tedavidir, ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için intravenöz antiviraller endikedir, hamilelikte de intravenöz antiviral tedavi tercih edilebilir [12,15]. Hamilelik annede ciddi hastalık riskini artırır ve VZV fetüse zarar verebilir ve konjenital anormalliklere (konjenital suçiçeği sendromu) yol açabilir. Bu nedenle, suçiçeği olan hamile kadınlar, kategori B bir ilaç olmasına rağmen genellikle intravenöz asiklovir ile tedavi edilir [12]. Antiviral tedavi, bağışıklığı baskılanmış hastalarda varisella ve zosterin önlenmesi için de kullanılmıştır, ancak yararlı olduğu genel bir kabul görmemiştir [12].

Bakteriyel süperenfeksiyon suçiçeğinin en sık görülen ciddi komplikasyonudur ve varisella invaziv grup A streptokok hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Süperenfeksiyon, lokalize selülit (deri ve deri altı yağ dokusu enfeksiyonu), kemik ve eklem enfeksiyonu veya pnömoni belirtileri olsun veya olmasın ateşin tekrarlaması ile kendini gösterir. Şiddetli ağrı, yorgunluk ve sistemik belirtilerin eşlik ettiği selülitik özellikler, ateş olmasa bile nekrotizan fasiitin bir göstergesi olabilir ve resüsitatif önlemler, analjezi ve acil cerrahi debridman ile birlikte acil antibakteriyel tedaviyi gerektirir [12].

Sonuç

İnsan herpesvirus enfeksiyonları arasında etkin koruyucu aşısı bulunan tek etken olan VZV çocukluk çağında genellikle hafif bir enfeksiyon olarak geçirilmekle beraber, ileri yaşta, immün yetmezlikli kişilerde ve gebelik döneminde daha ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. VZV enfeksiyonları latent enfeksiyon modeli, aşılarla ve primer enfeksiyona bağlı bağışıklığın zaman içerisinde azalması ile ilişkili reaktivasyonlar (zoster), dönemsel reaktivasyonların (intrensek) ve enfekte kişilerle yeniden temasların

(ekstremsk) aşı veya doğal enfeksiyon ile edinilmiş bağışıklığa katkısı, bir enfeksiyona karşı zaten bağışık olan kişilerin yüksek viral partikül içeren aşılarla ileri yaşta yeniden aşılınması, farklı genotipler arasında çapraz koruma, aşılama sonrası VZV enfeksiyonları ve komplikasyonlarının epidemiyolojisindeki değişiklikler, canlı aşılar ile ilgili riskler, temas sonrası bağışıklama (IVIG ve

aşı) gibi virüs-konakçı etkileşimlerinin çok çeşitli örneklerini sunan özel bir enfeksiyon modelidir. Bu nedenle, VZV aşılarının kullanımı için sağlık politikaları belirlenirken, her ülkenin kendi karakteristiklerine göre risk analizlerini yapması, maliyet etkinlik değerlendirmeleri ile aşılama yaşını, dozunu, kapsamını belirlemesi önem arz etmektedir.

Çıkar beyanı: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Marra Y, Lalji F. Prevention of Herpes Zoster: A Focus on the Effectiveness and Safety of Herpes Zoster Vaccines. *Viruses* 2022; 14(12): 2667. [Crossref] [PubMed]
2. Ahern S, Walsh KA, Paone S, Browne J, Carrigan M, Harrington P, et al. Safety of varicella vaccination strategies: An overview of reviews. *Rev Med Virol* 2022; e2416. [Crossref] [PubMed]
3. Singh S, Sharma A, Rahman MM, Kasniya G, Maheshwari A, Boppana SB. Congenital and Perinatal Varicella Infections. *Newborn (Clarksville)* 2022; 1(3): 278-86. [Crossref] [PubMed]
4. Li-Kim-Moy J, Phillips A, Morgan A, Glover C, Jayasinghe S, Hull BP, et al. Disseminated varicella zoster virus infection following live attenuated herpes zoster vaccine: descriptive analysis of reports to Australia's spontaneous vaccine pharmacovigilance system, 2016-2020. *BMJ Open* 2023; 13(1): e067287. [Crossref] [PubMed]
5. Schott GD. Whence 'zoster'? The convoluted classical origins of a sometimes illogical term. *Med Humanit* 2017; 43(1): 15-18. [Crossref] [PubMed]
6. Wood MJ. History of Varicella Zoster Virus. *Herpes* 2000; 7(3): 60-5. [PubMed]
7. Ouwendijk WJ, Verjans GM. Pathogenesis of varicelloviruses in primates. *J Pathol* 2015; 235(2): 298-311. [Crossref] [PubMed]
8. Cvjetković D, Jovanović J, Hrnjaković-Cvjetković I, Brkić S, Bogdanović M. Reactivation of herpes zoster infection by varicella-zoster virus. *Med Pregl* 1999; 52(3-5): 125-8. [PubMed]
9. Lee YH, Choe YJ, Lee J, Kim E, Lee JY, Hong K, et al. Global varicella vaccination programs. *Clin Exp Pediatr* 2022; 65(12): 555-62. [Crossref] [PubMed]
10. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*; 59(RR-3): 1-12. [PubMed]
11. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. *Virus Taxonomy*. Available at: <https://ictv.global/taxonomy> [Accessed; November 16, 2023].
12. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15016. [Crossref] [PubMed]
13. Hwang JY, Kim Y, Lee KM, Shin OS, Gim JA, Shin Y, et al. Cross-reactive humoral immunity of clade 2 Oka and MAV/06 strain-based varicella vaccines against different clades of varicella-zoster virus. *Hum Vaccin Immunother* 2023; 19(1): 2210961. [Crossref] [PubMed]
14. Cherukuri ASS, Belay NF, Nasereldin DS, Mohammed DO, Mohamed S, Elkhazeen A, et al. Varicella-Zoster Virus Myocarditis: Early Clinical Diagnosis and Outcome. *Cureus* 2023; 15(4): e38015. [Crossref] [PubMed]
15. Ayoade F, Kumar S. Varicella-Zoster Virus (Chickenpox) [Updated 2022 Oct 15]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [PubMed]
16. World Health Organization. Vaccines and Immunization: Vaccine Safety. WHO; 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-vaccine-safety> [Accessed November 16, 2023].
17. Hoşbul T, Yılmaz Üİ, Aydoğan CN, Şahiner F. mRNA Based SARS-CoV-2 Vaccines and Ongoing Researches. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(4): 19-29. [Crossref]
18. Sarı O, Tekin K. An Overview of the Safety Profile, Advantages and Disadvantages of mRNA Based Vaccines in the SARS-CoV-2 Pandemic. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(4): 30-40. [Crossref]
19. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-5): 1-30; quiz CE2-4. [PubMed]
20. Leung J, Lopez AS, Marin M. Changing Epidemiology of Varicella Outbreaks in the United States During the Varicella Vaccination Program, 1995-2019. *J Infect Dis* 2022; 226(Suppl 4): S400-S406. [Crossref] [PubMed]
21. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89(25): 265-87. [PubMed]
22. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4(4): CD004407. [Crossref] [PubMed]
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on herpes zoster vaccine: licensure for persons

aged 50 through 59 years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60(44): 1528. [PubMed]

24. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2266-7. [Crossref] [PubMed]

25. Food and Drug Administration. Shingrix [Package Insert] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; Silver Spring, MD, USA: 2017. Available at: <https://www.fda.gov/media/108597/download>. [Accessed; 22 October 2022].

26. Lee SJ, Park HJ, Ko HL, Lee JE, Lee HJ, Kim H, et al. Evaluation of glycoprotein E subunit and live attenuated varicella-zoster virus vaccines formulated with a single-

strand RNA-based adjuvant. *Immun Inflamm Dis* 2020; 8(2): 216-27. [Crossref] [PubMed]

27. Park R, Hwang JY, Lee KI, Namkoong S, Choi SK, Park S, et al. Measurement of antibodies to varicella-zoster virus using a virus-free fluorescent-antibody-to-membrane-antigen (FAMA) test. *J Microbiol Biotechnol* 2015; 25(2): 268-73. [Crossref] [PubMed]

28. Pan D, Wang W, Cheng T. Current Methods for the Detection of Antibodies of Varicella-Zoster Virus: A Review. *Microorganisms* 2023; 11(2): 519. [Crossref] [PubMed]

29. Espy MJ, Teo R, Ross TK, Svien KA, Wold AD, Uhl JR, et al. Diagnosis of varicella-zoster virus infections in the clinical laboratory by LightCycler PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38(9): 3187-9. [Crossref] [PubMed]