



Çocuk Kanser Hastaları ile Diğer İmmün Yetmezlikli Hastalardaki Varisella-Zoster Enfeksiyonlarının Karşılaştırılması

Comparison of Varicella-Zoster Infections in Pediatric Cancer Patients Versus Other Immunocompromised Patients

Mustafa Asım Yörük¹(ID), Emine Olcay Yasa²(ID)

¹ Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Yörük MA, Yasa EO. Çocuk kanser hastaları ile diğer immün yetmezlikli hastalardaki varisella-zoster enfeksiyonlarının karşılaştırılması. J Pediatr Inf 2022;16(1):27-34.

Öz

Giriş: Bu çalışmada kanser hastalarındaki suçiçeği ve herpes zoster enfeksiyonlarının klinik özelliklerinin immün yetmezlikli kronik hastalarla karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: 0-18 yaşları arasındaki 144 immün yetmezlikli çocuk hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup A kanser hastalarından oluşurken, Grup B kanser dışı immün yetmezlikli hastalardan oluşuyordu. Varisella zoster virüs (VZV) ile ilişkili komplikasyonlar, hastane yatış süreleri, aşılama durumları, asiklovir, intravenöz immünglobulin, antibiyotik tedavisi ve hastalığın sonuçlarını gösteren veriler toplandı.

Bulgular: Çalışmamızdaki 144 çocuk hastanın 55 (%38.2)'i Grup A ve 89 (%61.8)'u Grup B'deydi. Grup A'da akut lenfoblastik lösemi (%54.5), Grup B'de nörolojik bozukluklar (%33.8) altta yatan birincil hastalıklı. Herpes zoster hastalığı olanların 17'si grup A'da, altısı Grup B'de; suçiçeği hastalığı olanların 38'i Grup A'da, 83'ü Grup B'deydi. Suçiçeği/herpes zoster Grup B'de ilkbaharda (%70.4), Grup A'da yaz mevsiminde (%53.1) daha fazla gözlenmiştir. Döküntü süresi suçiçeğinde ortalama 9 (3-36) gün, herpes zosterde ortalama 10 (8-12) gündü. İki grup arasında CRP pozitifliği ve antibiyotik tedavisi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Grup A'da hastaların %38.1'i ve Grup B'de %5.6'sı nötropenikti ($p < 0.05$). A grubunda 54 hasta ve B grubunda 25 hastada komplikasyon vardı. Komplikasyonlar içinde ikincil bakteriyel enfeksiyon/sepsis bulgusu Grup A'da Grup B'ye göre daha fazlaydı. Gruplar arası asiklovir kullanımının dağılımında ve asiklovir kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Gruplar arasında hastane kalış süresi A grubunda daha uzundu ($p < 0.05$).

Abstract

Objective: This study aims to compare the clinical features of varicella and herpes zoster infections in cancer patients with chronic immunocompromised patients.

Material and Methods: Medical records of 144 immunocompromised patients between the ages of 0 and 18 were examined. The patients were divided into two groups. Group A consisted of cancer patients, while Group B consisted of patients with non-cancer immunodeficiency. Data were collected showing the complications associated with varicella-zoster virus, length of hospital stay, vaccination status, acyclovir, intravenous immunoglobulin, antibiotic therapy, and disease outcomes.

Results: Of 144 children patients, 55 (38.2%) were in Group A and 89 (61.8%) were in Group B. Acute lymphoblastic leukemia (54.5%) in Group A and neurological disorders (33.8%) in Group B were the underlying primary disease. Seventeen of those with herpes zoster disease were in Group A, and 83 of those with varicella disease were in Group B. Chickenpox/herpes zoster was observed more in the spring (70.4%) in Group B and in the summer season in Group A (53.1%). The median duration of the rash was nine (3-36) days in chickenpox and 10 (8-12) days in herpes zoster. There was no significant difference between the two groups in terms of CRP positivity and antibiotic treatment ($p > 0.05$). 38.1% of the patients in Group A and 5.6% of the patients in Group B were neutropenic ($p < 0.05$). There were complications in 54 patients in Group A and 25 patients in group B. Among the complications, secondary bacterial infection/sepsis was seen more in Group A than in Group B. There was a statistically significant difference between the groups in the distribution

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Mustafa Asım Yörük

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi,
Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kliniği,
İstanbul-Türkiye

E-mail: dryoruk@gmail.com

Geliş Tarihi: 08.10.2019

Kabul Tarihi: 08.06.2021

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 09.06.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Sonuç: Pediatrik onkoloji hastalarında varisella zoster enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Kanser hastalarında diğer immün yetmezlikli hastalara göre herpes zoster sıklığı suçiçeğinden daha fazla olup yakın izlem gerekmektedir. Varisella zoster virüsü ile hastalanan immün yetmezlikli hastalarda sıklıkla en az bir komplikasyon görülebilmekte olup komplikasyonların önlenmesi ya da şiddetinin azalması asiklovir/antiviral tedaviye vakit geçirmeden başlanmasıyla mümkündür. Kanser hastaları, immün yetmezlikli diğer VZV hastalarına göre daha uzun bir süre asiklovir tedavisi gerekmektedir. Varisella zoster virüs enfeksiyonlu kanser hastaları ve diğer immün yetmezlikli hastaların vakit geçirmeden hastaneye yatırılarak asiklovir/antiviral tedavi başlanması varisella zoster virüsüne ait komplikasyonları ve ölüm oranlarını azaltacaktır. Pediatrik enfeksiyon uzmanları, pediatrik hematoloji-onkoloji uzmanları ve immün yetmezlikli hastaları tedavi eden diğer branş hekimlerinin multidisipliner izlemi bu hasta gruplarında VZV enfeksiyonlarına ait morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, immün yetmezlik, suçiçeği, herpes zoster

Giriş

Suçiçeği çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardan biridir. Varisella zoster virüsü (VZV) suçiçeği ve herpes zoster olmak üzere iki farklı tabloya neden olur. Suçiçeği bağışık olmayan kişilerin virüsle karşılaşması sonucu ortaya çıkar. Herpes zoster ise organizmada primer enfeksiyon sonrası latent kalan VZV'nin rekürren enfeksiyonudur. Kanserli çocuklar herpes zoster için, normal popülasyona göre daha yüksek risk taşıyor; lösemi kanser türleri içinde en yüksek riskli olandır (1). Varisella zoster virüs enfeksiyonları kemoterapi alan kanser hastaları, ya da kortikosteroid alan bağışıklık sistemi zayıf hastalar için potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir. Çeşitli çalışmalarda, kök hücre nakli yapılan immün yetmezlikli bireylerde genel popülasyondan 10 kat daha fazla herpes zoster sıklığı bildirilmiştir (2-4). Bağışıklık sistemi normal olan hastaların aksine pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında kabuklanmış lezyonlar bulaşıcı olabilir (5). Varisella maruz kalan immün yetmezlikli hastalarda belirgin morbidite ve %7 oranında mortalite görülebilir (5). Pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında VZV enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Hastalığın erken döneminde asiklovir tedavisinin başlanmasıyla VZV enfeksiyonunun morbidite ve mortalitesi azalmaktadır (6).

Varisella virüs enfeksiyonu komplikasyonlara neden olabilir ve hastaneye yatış gerektirir (1). Çocuklarda en sık görülen komplikasyonlar ikincil bakteriyel enfeksiyon (%23), nörolojik (%19.1) ve solunum sistemi (%17.5) komplikasyonlarıdır (7). Kemoterapi alan akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocukların yaklaşık dörtte birinde zoster döküntüleri ortaya çıkar (8).

Bu çalışmada kanser hastalarındaki suçiçeği ve herpes zoster enfeksiyonlarının klinik özelliklerinin belirlenmesi ve immün yetmezlikli diğer kronik hastalarla komplikasyon oranları,

of acyclovir use and the duration of acyclovir ($p < 0.05$). The length of hospital stay between groups was longer in group A ($p < 0.05$).

Conclusion: Varicella zoster infections are one of the important causes of mortality and morbidity in pediatric oncology patients. The frequency of herpes zoster is higher in cancer patients compared to other immunodeficient patients and close monitoring is required. At least one complication can often be seen in immunocompromised patients who become ill with varicella zoster virus, and it is possible to prevent complications or to decrease their severity by starting acyclovir/antiviral therapy without delay. Cancer patients require a longer period of acyclovir treatment than other immunocompromised VZV patients. Initiation of acyclovir/antiviral therapy by hospitalization of cancer patients with varicella zoster virus infection and other immunodeficient patients without delay will decrease the complications and mortality rates of varicella zoster virus. Multidisciplinary follow-up of pediatric infection specialists, pediatric hematology-oncology specialists and other specialists who follow immunocompromised patients will reduce the morbidity and mortality of VZV infections in these patient groups.

Keywords: Leukemia, immunocompromised, varicella, herpes zoster

hastanede kalış süresi, asiklovir kullanımı ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

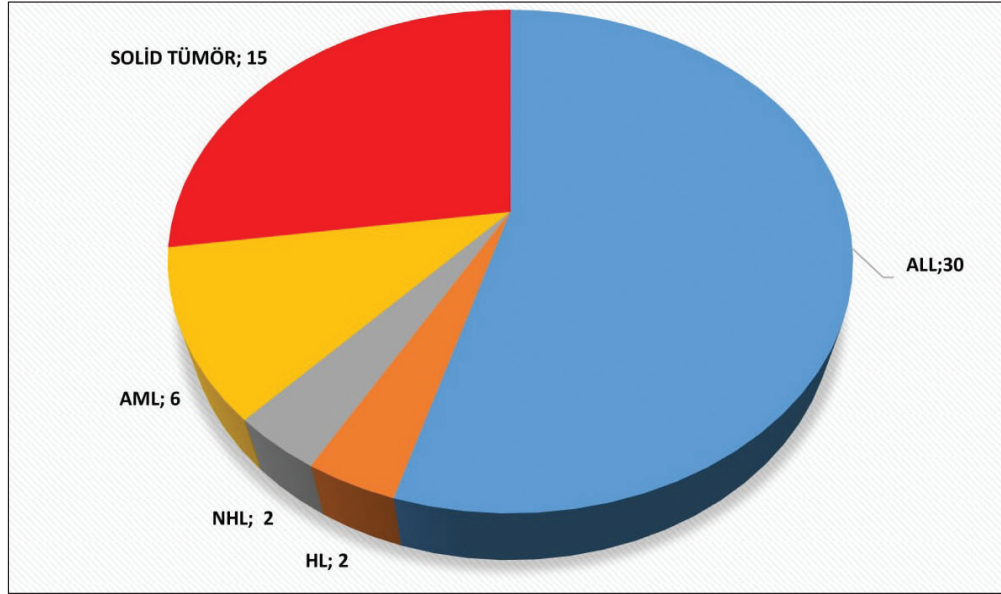
Gereç ve Yöntemler

Pediatrik enfeksiyon hastalıkları ünitesinde suçiçeği veya herpes zoster enfeksiyonu tanısıyla tedavi edilen 0-18 yaş arası 144 immün yetmezlikli çocuğun altı yıllık hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya suçiçeği veya herpes zoster tanısı alan ve tanı almadan bir ay öncesine kadar immünsupresif durumu olan hastalar dahil edildi. İmmünsupresif durum; kemoterapi alan kanser hastaları, konjenital veya edinsel immün yetmezlikli hastalar ve kortikosteroid, immünsupresif veya kemoterapötik alan kronik hastalığı olan hastalar olarak kabul edildi. Varisella zoster virüs enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar VZV enfeksiyonunun başlangıcından sonraki 14 gün içinde ortaya çıkan derinin bakteriyel süperenfeksiyonu, ya da nörolojik (ensefalit, menenjit, serebellit), hematolojik, pulmoner, gastrointestinal ve osteoartiküler komplikasyonlar olarak tanımlandı.

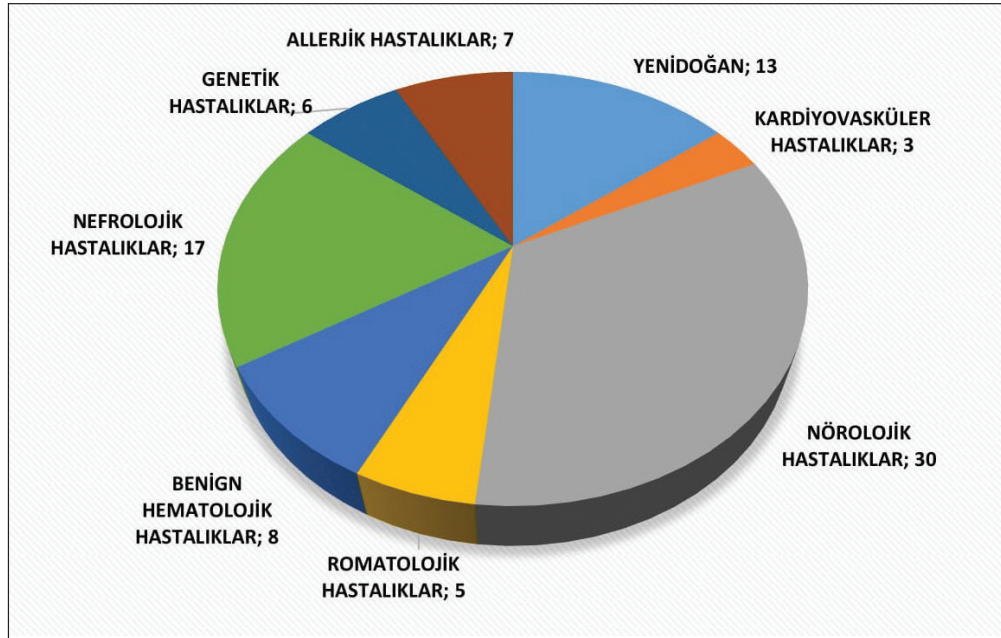
Hastalar altta yatan hastalıklarına göre iki ayrı gruba ayrıldı. Grup A; ALL, akut myeloblastik lösemi (AML), solid tümörler, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma gibi kanser hastalarından oluşuyordu (Şekil 1). Grup B; yenidoğan bebekler, nörolojik, romatolojik, nefrolojik, genetik, benign hematolojik ve kardiyovasküler hastalıklı diğer immün yetmezlikli hastalardan oluşuyordu (Şekil 2). Çalışmaya immün yetmezliği olmayan VZV enfeksiyonu hastaları dahil edilmedi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların cinsiyet, yaş, altta yatan hastalıklar, mevcut semptomlar, varisella zoster virüsü ile ilişkili komplikasyon bilgileri ile hastanede yatış süresi, aşılanma öyküsü, asiklovir tedavisi, intravenöz immünglobulin uygulaması, antibiyotik tedavisi, yoğun bakım ünitesinde kalış ve ya-



Şekil 1. Grup A'daki hastaların dağılımı.

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloblastik lösemi, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma.



Şekil 2. Grup B'deki hastaların dağılımı.

tış sonucu (yoğun bakım ünitesi ihtiyacı veya ölüm) hakkında verileri hastane medikal bilgi sisteminden retrospektif olarak tarandı. Asiklovir dozu üç bölünmüş dozda intravenöz (1500 mg/m²/gün) idi. Asiklovir kullanımı yedi gün için planlandı, ancak döküntünün devam ettiği durumlarda süre uzatıldı.

Veriler bilgisayarda SPSS 25,0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Açıklayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değer

şeklinde, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uymayan verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için ki-kare testi ve yerine göre Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

Tedavi başlamadan önce her hastadan veya yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş rıza/izin alınmıştır. Çalışma, kurumsal etik komite tarafından onaylanmıştır (2019/0068).

Bulgular

Çalışmaya alınan immün yetmezlikli 144 çocuk hastanın 55 (%38.2)'i Grup A ve 89 (%61.8)'u Grup B'deydi. Grup A'da ALL (%54.5) en sık görülen hastalığı, bunu solid tümörler (%27.3) takip ediyordu. Grup B'de nörolojik bozukluklar (çoğunlukla epilepsi ve West sendromu) (%33.8) en sık primer hastalık olup bunu nefrolojik hastalıklar (çoğunlukla nefrotik sendrom) (%19.1) takip ediyordu.

Gruplara göre hasta özellikleri Tablo 1'de, klinik özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir. Suçiçeği ve herpes zosterine göre hasta özellikleri Tablo 3'tedir.

Çalışmaya dâhil edilen 144 çocukta ortalama yaş dört yaş (dağılım 16 gün ile 17 yıl arasında) ve erkek/kız oranı 1.57'di. Suçiçeği/Herpes zoster oranı A grubunda 2.2, B grubunda 13.8, tüm hastalarda 5.2'di. Gruplar arası hastalık dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Herpes zoster hastalığı olanların 17'si Grup A'da, 6'sı Grup B'de; suçiçeği hastalığı olanların 38'i Grup A'da, 83'ü Grup B'deydi. Suçiçeği

hastalarında ortalama yaş 3 yaş (16 gün-7 yaş), herpes zoster hastalarında ortalama yaş 8 yaş (2-17 yaş)'tı. Suçiçeği Grup A'da Hodgkin lenfoma dışında tüm alt gruplarda görülürken Grup B'de tüm alt gruplarda görülmüştür. Herpes zoster Grup A'da tüm alt gruplarda görülürken Grup B'de yenidoğan döneminde, nörolojik, romatolojik ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda görülmemiştir. Gruplar arasında suçiçeği/herpes zosterin mevsim dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). İlkbaharda VZV enfeksiyonları Grup B'de Grup A'ya göre daha fazla gözlenmiştir. Yaz mevsiminde ise VZV enfeksiyonları Grup A'da Grup B'ye göre daha fazla gözlenmiştir. Hastaların hiçbirisi suçiçeğine karşı aşılanmamıştı.

Sadece döküntü bulgusu olan hastalar göz önüne alındığında gruplar arası döküntü dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Döküntü ile birlikte diğer semptomların (ateş, konvülsiyon, kusma, ağrı, bilinç bulanıklığı, dengesizlik) eşlik ettiği hastalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Döküntü süresi suçiçeğinde ortalama 9 (3-36) gün, herpes zosterde ortalama 10 (8-12) gündü.

Table 1. Hasta özellikleri

	Grup A (n= 55) (Grup içinde %) (Kategori içinde %)	Grup B (n= 89) (Grup içinde %) (Kategori içinde %)	Toplam (n= 144) (Toplamda %)	p
Yaş	1 yaş-16 yaş (medyan 6 yaş)	16 gün-17 yaş (medyan 3 yaş)	16 gün-17 yaş (medyan 4 yaş)	$p < 0.05$
Erkek/Kız	31/24 (1.29)	57/32 (1.78)	88/56 (1.57)	$p > 0.05$
Suçiçeği/ Herpes zoster	38/17 (2.2)	83/6 (13.8)	121/23 (5.2)	$p < 0.05$
Mevsimsel Dağılım				
İlkbahar	16 (29.1) (29.6)	38 (42.7) (70.4)	54 (37.5)	$p < 0.05$
Yaz	17 (30.9) (53.1)	15 (16.9) (46.9)	32 (22.2)	
Sonbahar	11 (20) (55)	9 (10.1) (45)	20 (13.9)	
Kış	11 (20) (28.9)	27 (30.3) (71.1)	38 (26.4)	
Hastalıklar				
ALL	30 (54.5)	-	30 (54.5)	-
AML	6 (11)	-	6 (11)	-
Solid tümör	15 (27.3)	-	15 (27.3)	-
Hodgkin lenfoma	2 (3.6)	-	2 (3.6)	-
Non-Hodgkin lenfoma	2 (3.6)	-	2 (3.6)	-
Yenidoğan dönemi	-	13 (14.6)	13 (14.6)	-
Nörolojik hastalıklar	-	30 (33.8)	30 (33.8)	-
Romatolojik hastalıklar	-	5 (5.6)	5 (5.6)	-
Nefrolojik hastalıklar	-	17 (19.1)	17 (19.1)	-
Genetik hastalıklar	-	6 (6.7)	6 (6.7)	-
Kardiyovasküler hastalıklar	-	3 (3.4)	3 (3.4)	-
Alerjik hastalıklar	-	7 (7.8)	7 (7.8)	-
Benign hematolojik hastalıklar	-	8 (9)	8 (9)	-

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloblastik lösemi.

Tablo 2. Klinik özellikler

	Grup A (n= 55) (Grup içinde %) (Kategori içinde %)	Grup B (n= 89) (Grup içinde %) (Kategori içinde %)	Toplam (n= 144) (Toplamda %)	p
Semptomlar				
Döküntü	43 (78.2) (44.3)	54 (60.7) (55.7)	97 (67.3)	p< 0.05
Ateş, döküntü	8 (14.5) (36.4)	14 (15.7) (63.6)	22 (15.3)	p> 0.05
Ateş, döküntü, konvulziyon	0 (0) (0)	5 (5.6) (100)	5 (3.5)	p> 0.05
Ateş, döküntü, kusma	0 (0) (0)	4 (4.5) (100)	4 (2.8)	p> 0.05
Ağrı, döküntü	4 (7.3) (66.7)	2 (2.2) (33.3)	6 (4.2)	p> 0.05
Döküntü, bilinç bulanıklığı	0 (0) (0)	3 (3.4)	3 (2.1)	p> 0.05
Döküntü, dengesizlik	0 (0) (0)	2 (2.2)	2 (1.4)	p> 0.05
Klinik Özellikler				
Döküntü süresi	5-35 gün (ortanca 10 gün)	3-36 gün (ortanca 9 gün)	3-36 gün (ortanca 9 gün)	
Nötropeni	21 (38.1) (80.7)	5 (5.6) (19.3)	26 (18)	p< 0.05
C-reaktif protein (+)	25 (45.5) (37.9)	41 (46.1) (62.1)	66 (45.8)	p> 0.05
Komplikasyonlar	54 (98.1) (68.3)	25 (28) (31.7)	79 (54.8)	
Deri enfeksiyonu	7 (12.7) (63.6)	4 (4.5) (36.4)	11 (7.6)	
Nörolojik	0 (0) (0)	4 (4.5) (100)	4 (2.8)	
Pnömoni	2 (3.6) (22.2)	7 (7.9) (77.8)	9 (6.3)	
Sekonder bakteriyel enfeksiyon/sepsis	43 (78.2) (84.3)	8 (9) (15.7)	51 (35.4)	
Göz tutulumu	2 (3.6) (50)	2 (2.2) (50)	4 (2.8)	
Komplikasyon yok	1 (1.8) (1.5)	64 (71.9) (98.5)	65 (45.1)	
Asiklovir tedavisi	52 (94.5) (44.1)	66 (74.2) (55.9)	118 (81.9)	p< 0.05
Asiklovir tedavi süresi	0-24 gün (medyan 9 gün)	0-10 gün (medyan 7 gün)	0-24 gün (medyan 7 gün)	p< 0.05
Antibiyotik tedavisi	25 (47.2) (37.9)	41 (46.1) (62.1)	66 (46.5)	p> 0.05
İntravenöz immünglobulin	0 (0) (0)	1 (1.1) (100)	1 (0.69)	
Hastane yatış süresi	4-15 gün (medyan 8 gün)	1-36 gün (medyan 7 gün)	1-36 gün (medyan 7 gün)	p< 0.05
Pediyatrik yoğun bakım yatış gereksinimi	0 (0) (0)	1 (1.1) (100)	1 (0.69)	
Ölüm	0 (0) (0)	1 (1.1) (100)	1 (0.69)	

İki grup arasında CRP pozitifliği ve antibiyotik tedavisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Grup A'da hastaların %38.1'i ve Grup B'de %5.6'sı nötropenik olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Yüz kırk dört hastanın 79'unda VZV'ye bağlı en az bir komplikasyon gözlemlendi; komplikasyon gösteren hastaların 54'ü A grubunda, 25'i B grubundaydı. En sık görülen komplikasyon ikincil bakteriyel enfeksiyon/sepsis olup, Grup A'da %78,2, Grup B'de %9 oranında görüldü. İkincil bakteriyel enfeksiyon/sepsis bulgusunun gruplar arası dağılımı anlamlı olup, Grup A'da Grup B'ye göre daha fazlaydı. Nörolojik komplikasyonlar B grubunda dört hastada görülürken A grubunda görülmedi. Çalışma grubunda görülen diğer komplikasyonlar (deri enfeksiyonu, pnömoni, göz tutulumu) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Gruplar arasında komplikasyon görülmeyen olgu dağılımı anlamlı olup Grup A'da Grup B'ye göre daha azdı. Gruplar arası asiklovir kullanımının dağılımında ve asiklovir kullanım süresi arasında istatis-

tiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). A grubu içinde asiklovir kullananlar B grubuna kullananlara göre daha fazla idi. Tüm hastalar alındığında ortalama hastanede kalış süresi yedi gün olup bu süre A grubunda sekiz gün, B grubunda yedi gündü. Gruplar arası hastane kalış süresi ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). A grubunun ortalama değeri B grubuna göre daha fazlaydı. Hastalarımızdan sadece birinin yoğun bakım ünitesinde tedaviye ihtiyacı oldu. Hasta Grup B'deydi (spinal müsküler atrofi hastası), döküntünün üçüncü gününde yoğun bakım ünitesine yatırıldı ve iyileşti. Bir juvenil romatoid artrit hastası döküntüsünün beşinci gününde hastaneye başvurdu ve sepsis nedeniyle öldü.

Tartışma

Çalışmamızda herpes zoster Grup A'da, suçiçeği Grup B'de daha fazla görülmüştür ($p < 0.05$). Kemoterapi alan akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocukların yaklaşık dörtte birinde zoster döküntüleri ortaya çıkar (8). Akut lenfoblastik lösemili

Tablo 3. Suçiçeği ve herpes zoster hasta özellikleri

	Suçiçeği (n= 121) (%84)	Herpes Zoster (n= 23) (%16)
Yaş	16 gün-17 yaş (medyan 3 yaş)	2-17 yaş (medyan 8 yaş)
Erkek/Kız	74/47 (1.57)	14/9 (1.55)
Mevsimsel Dağılım		
İlkbahar	46 (%38)	8 (%34.8)
Yaz	24 (%19.8)	8 (%34.8)
Sonbahar	16 (%13.2)	4 (%17.4)
Kış	35 (%29)	3 (%13)
Hastalıklar		
ALL	24 (%19.8)	6 (%26)
AML	2 (%1.7)	4 (%17.4)
Solid tümör	11 (%9)	4 (%17.4)
Hodgkin lenfoma	-	2 (%8.7)
Non-Hodgkin lenfoma	1 (%0.8)	1 (%4.4)
Yenidoğan dönemi	13 (%10.7)	-
Nörolojik hastalıklar	30 (%24.8)	-
Romatolojik hastalıklar	5 (%4.1)	-
Nefrolojik hastalıklar	14 (%11.6)	3 (%13)
Genetik hastalıklar	6 (%5)	-
Kardiyovasküler hastalıklar	3 (%2.5)	-
Alerjik hastalıklar	5 (%4.2)	2 (%8.7)
Benign hematolojik hastalıklar	7 (%5.8)	1 (%4.4)

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloblastik lösemi.

çocuk hastalarda gelişen herpes zoster yoğun kemoterapi sonucu ortaya çıkmakta olup çocukluk kanseri ve herpes zoster arasındaki ilişkiyi işaret etmektedir (9). Herpes zosterin kanser hastalarında daha fazla oranda görülmesi bu hastalarda kemoterapi, stres, cerrahi veya radyoterapiye bağlı hücrel immün baskılanma nedeniyledir (10).

Genellikle kendini sınırlayıcı bir hastalık olmasına rağmen, VZV potansiyel olarak ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve bunlar arasında ikincil bakteriyel enfeksiyonlar (esas olarak deride), solunum yolu komplikasyonları (viral veya bakteriyel pnömoni) ve nörolojik komplikasyonlar vardır (7). Çalışmamızda hastaların %54.8'i en az bir komplikasyona sahipti ve en sık rastlanan komplikasyon ikincil bakteriyel enfeksiyon/sepsis (%35.4)'ti. Çalışmamızda, kanser hastaları, suççiçeği ve herpes semptomları ortaya çıktığı anda, diğer immün yetmezlikli hastalar ise komplikasyon geliştiğinde veya yaygın döküntüsü varsa hastaneye yatırıldı. Varisella zoster virüsüne bağlı komplikasyonlar ve özellikle deri enfeksiyonları, hastaneye yatışın en sık karşılaşılan nedenlerdir (11). Her iki grup arasında komplikasyon insidansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Diniz'in çalışmasında hastaneye yatışların önde gelen nedenleri bakteriyel komplikasyonlar

(%77.7), viral komplikasyonlar (%11.4)'tü ve başlıca bakteriyel komplikasyonlar deri enfeksiyonu ve pnömoniydi (12). Hastalarımızın %7.6'sında deri enfeksiyonu saptandı. Bakteriyel deri enfeksiyonu için risk faktörleri nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar veya topikal ajanların kullanımını içerebilir (13,14). Hastalarımızda nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar veya topikal ajanlar kullanılmaması nedeniyle deri enfeksiyonu görülme sıklığı düşük bulundu.

Varisella zoster virüsünün en yaygın (%38.3) komplikasyonları nörolojik bozukluklardır (15). VARICOMP çalışmasında tüm hastalar değerlendirildiğinde, nörolojik komplikasyonlar %19.1 ve altta yatan hastalık varlığında ise %6.8'di (7). Çalışmamızda dört çocukta (%2.8) nörolojik komplikasyonlar gözlemlendi, hastaların hepsi Grup B'deydi. Hastalarımızın %6.3'ünde pnömoni (sekiz bakteriyel, bir viral) saptandı. İki hasta kanser grubunda, yedi hasta diğer immün yetmezlikli gruptaydı. Çalışmamızdaki pnömoni görülme sıklığı daha önce bildirilen varisella pnömonisi sıklık oranları ile benzerdi (16-18). Varisella pnömonili hastalarımızın 8'i 10 yaşından küçük, 1'i 10 yaşından büyüktü. Ortanca yaş 4 (1-13)'tü. Varisella pnömonisi çoğunlukla 10 yaşından küçük çocuklarda görülür. Varisella pnömonili hasta çocuklarda ortanca yaş, 3 yaş 4 ay (2 ay-10 yaş)

olarak bulunmuştur (19). Kanser hastaları grubunda asiklovir tedavisinin suçiçeği/herpes zoster enfeksiyonu tanısı konulduğu anda gecikmeden başlanmış olması VZV'ye bağlı pnömoni ve nörolojik komplikasyonların sıklığını azaltmaktadır.

Varisella zosterin göz tutulumunda antiviral ilaçların dö-küntünün başlangıcından itibaren 72 saat içinde başlanması oküler tutulumu önlemekte yararlı olup, zamanında tanı ve tedavi gözlerdeki morbiditeyi sınırlamaktadır (20). Çalışmamızda hastaların 4 (%2.8)'ünde göz tutulumu görüldü ve intravenöz asiklovire ilave olarak topikal asiklovir ile tedavi edildi. Hastaların ikisi Grup A, ikisi ise Grup B'deydi. Süratle antiviral tedaviye başlanması sonucunda hastalarımızda kalıcı bir sekel gelişmedi.

Çalışmamızda, VARICOMP çalışmasında olduğu gibi suçiçeği olguları en çok Mart, Ocak, Haziran ve Mayıs aylarında yaygındı (7). Bu mevsimsellik ılıman iklime sahip diğer ülkelerde görülene benzerdir (21). Gruplar arasında suçiçeği/herpes zosterin mevsim dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). İlk baharda Grup B'de Grup A'ya göre daha fazla, yaz mevsiminde ise Grup A'da, Grup B'ye göre daha fazla gözlenmiştir.

Nötropeni görülme sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Kanser hastalarında nötropeni kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nötropeni suçiçeği/herpes hastalarında hayatı tehdit eden bir özelliktir ve asiklovir tedavisine hemen başlanmalıdır.

İki grup arasında CRP pozitifliği ve antibiyotik tedavisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastalarımızda döküntü süresi suçiçeğinde ortalama 9 (3-36) gün, herpes zosterde ortalama 10 (8-12) gündü. Herpes zoster ile sağlıklı çocuklarda, döküntü genellikle 7 ila 10 gün içinde kabuklanma ile kurur (22). Bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda döküntü sağlıklı çocuklara göre daha uzun sürer.

Çalışmamızda kanser hastalarında hastanede kalış süresi daha uzundu ($p < 0.05$). Kanser hastalarında immün yetersizliğin daha ağır olması hastanede daha uzun yatış sürelerine neden olmaktadır. En sık görülen çocukluk çağı kanseri olması ALL (%54.5)'inin altta yatan birincil hastalık olmasında etkendi.

Kanser hastalarında asiklovir tedavi oranları ve asiklovir tedavi süresi daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Kanser hastalarında asiklovir varisella enfeksiyonu tanısı konar konmaz başlanmakta, immün yetmezlikli diğer hasta grubunda ise komplikasyon gelişen veya döküntüsü yaygın olan hastaların hastaneye yatırılmasından sonra başlanmaktadır. A Grubu'ndaki üç hasta hastaneye başvurduklarında döküntüleri kabuklu olduğu için asiklovir tedavisi verilmedi.

Varisella-zoster virüsü yüksek morbiditeye neden olur ve beş yaşından küçük sağlıklı çocuklarda mutlak anlamda daha sıktır. Bu nedenle rutin aşılama zorunlu olmalıdır (23). Varisella

zoster virüsünün enfeksiyonlarının morbiditesi ve mortalitesi hastalığın seyrinin başlarında asiklovir tedavisine başlayarak önemli ölçüde azalmaktadır (6).

Sonuç

Pediyatrik onkoloji hastalarında varisella zoster enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Kanser hastalarında diğer immün yetmezlikli hastalara göre herpes zoster sıklığı suçiçeğinden daha fazla olup yakın izlem gerekmektedir. Varisella zoster virüsü ile hastalanan immün yetmezlikli hastalarda sıklıkla en az bir komplikasyon görülebilmekte olup komplikasyonların önlenmesi ya da şiddetinin azalması asiklovir/antiviral tedaviye vakit geçirmeden başlanması ile mümkündür. Kanser hastaları, immün yetmezlikli diğer VZV hastalarına göre daha uzun bir süre asiklovir tedavisi gerekmektedir. Varisella zoster virüsü enfeksiyonlu kanser hastaları ve diğer immün yetmezlikli hastaların vakit geçirmeden hastaneye yatırılarak asiklovir/antiviral tedavi başlanması varisella zoster virüsüne ait komplikasyonları ve ölüm oranlarını azaltacaktır. Pediyatrik enfeksiyon uzmanları, pediyatrik hematoloji-onkoloji uzmanları ve immün yetmezlikli hastaları tedavi eden diğer branş hekimlerinin multidisipliner izlemi bu hasta gruplarında VZV enfeksiyonlarına ait morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2019/0068, Tarih: 27.02.2019).

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Tüm yazalar; Tasarım - Tüm yazalar; Denetleme - Tüm yazalar; Veri toplanması ve işlenmesi - Tüm yazalar; Analiz ve yorum - Tüm yazalar; Literatür taraması - Tüm yazalar; Yazıyı yazan - Tüm yazalar; Eleştirel inceleme - Tüm yazalar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Lin HC, Chao YH, Wu KH, Yen TY, Hsu YL, Hsieh TH, et al. Increased risk of herpes zoster in children with cancer: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(30):e4037. [CrossRef]
2. Gershon AA, Gershon MD, Breuer JD, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol* 2010;48(Suppl 1):S2-7. [CrossRef]
3. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* 2014;42(2):325-34. [CrossRef]
4. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911. [CrossRef]

5. Manistarski M, Levin D, Dvir R, Berger Achituv S, Rosenfeld Keidar H, Grisaru-Soen, et al. Lessons from an outbreak of varicella infection in pediatric hemato-oncology patients. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(7):649-53. [\[CrossRef\]](#)
6. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(1):12-21. [\[CrossRef\]](#)
7. Dinleyici EC, Kurugol Z, Turel O, Hatpoglu N, Devrim I, Agin H, et al. VARICOMP Study Group: The epidemiology and economic impact of varicella-related hospitalizations in Turkey from 2008 to 2010: a nationwide survey during the pre-vaccine era (VARICOMP study). *Eur J Pediatr* 2012;171(5):817-25. [\[CrossRef\]](#)
8. Sørensen GV, Helgestad J, Rosthøj S. Varicella-associated morbidity in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Ugeskr Laeger* 2009;171(46):3350-4.
9. Sørensen GV, Rosthøj S, Würtz M, Danielsen TK, Schroder H. The epidemiology of herpes zoster in 226 children with acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:993-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, Smeeth L, Bhaskaran K. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. *Br J Cancer* 2017;116:1643-51. [\[CrossRef\]](#)
11. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Martinot A. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol Infect* 2007;135(1):131-8. [\[CrossRef\]](#)
12. Diniz LMO, Maia MMM, Oliveira YV, Mourao MSF, Couto AV, Mota VC, et al. Study of complications of varicella-zoster virus infection in hospitalized children at a reference hospital for infectious disease treatment. *Hosp Pediatr* 2018;8(7):419-25. [\[CrossRef\]](#)
13. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107(5):1108-15. [\[CrossRef\]](#)
14. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 1999;103(4 Pt 1):783-90. [\[CrossRef\]](#)
15. Marchetto S, de Benedictis FM, de Martino M, Versace A, Chiappini E, Bertaine C, et al. Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicentre study in the pre-vaccine era. *Acta Paediatr* 2007;96(10):1490-3. [\[CrossRef\]](#)
16. Chi CY, Wang SM, Lin HC, Liu CC. Complications of varicella infection in children in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(5):402-7.
17. Koturoglu G, Kurugöl Z, Cetin N, Hizarcioglu M, Vardar F, Helvaci M, et al. Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey. *Pediatr Int* 2005;47(3):296-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Kuchar E, Miskiewicz K, Szenborn L, Nitsch-Osuch A. Respiratory complications in children hospitalized with varicella. *Adv Exp Med Biol* 2013;788:97-102. [\[CrossRef\]](#)
19. Bozzola E, Castelli Gattinara G, Bozzola M, Mirante N, Masci M, Rossetti C, et al. Varicella associated pneumoniae in a pediatric population. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):49. [\[CrossRef\]](#)
20. Kalogeropoulos CD, Bassukas ID, Moschos MM, Tabbara KF. Eye and periocular skin involvement in herpes zoster infection. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2015;4(4):142-56.
21. Grimprel E, Levy C, de La Rocque F, Cohen R, Soubeyrand B, Caulin E, et al (2007) Paediatric varicella hospitalizations in France: a nationwide survey. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(5):546-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013 18;369(3):255-63. [\[CrossRef\]](#)
23. Guzman Laura KP, Perianez Vasco A, Falcon Neyra MD, Croche Santander B. Hospital admissions due to varicella in a tertiary hospital. *An Pediatr (Barc)* 2014;80(6):399-403. [\[CrossRef\]](#)