

HERPES ZOSTER TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS FOLLOWED WITH HERPES ZOSTER**Yıldız HAYRAN¹, Ümit AKPINAR¹, Başak YALÇIN¹**ÖZET**

AMAC: Herpes zoster (HZ), varisella zoster virüsünün reaktivasyonu sonucu meydana gelir. Öncelikle yaşlılarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde sık görülür. Zoster aşısının kullanılmaya başlamasının ardından HZ sıklık ve komplikasyonlarında azalma izlenmekle birlikte HZ, gelişmekte olan ülkeler için halen sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmanın amacı HZ tanısıyla takip edilen hastaların demografik özellikleri, hastalıkla ilişkili klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mayıs 2014- Mayıs 2018 tarihleri arasında dermatoloji kliniğine HZ tanısıyla başvuran hastalar ICD 10 kodları (B02, B02.3, B02.8, B02.9) taranarak belirlendi. Üç bin sekiz yüz elli altı hastanın elektronik dosya kayıtları geriye dönüştü olarak incelendi ve hastalık özellikleri kaydedildi.

BULGULAR: Hastaların %47,6'sı kadın %52,4'ü erkekti. Ortalama yaş 50,89 (±18.3) olarak hesaplandı. HZ insidansında mevsimlere göre farklılık izlenmedi (ilkbahar: %27,1; yaz: %22,9; sonbahar: %25,6; kış: %24,4). Ancak, hospitalizasyon ve oküler komplikasyon sıklığında sırasıyla ilkbahar (ilkbahar: %36; yaz: %23; sonbahar: %25; kış: %16) ve sonbahar (ilkbahar: %23,1; yaz: %7,7; sonbahar: %53,8; kış: %15,4) aylarında artış görüldü. Oftalmik tutulum hospitalize edilen hastaların %13'ünde izlendi ve yapılan lojistik regresyon analizi yaş, mevsim ve kan platelet dağılım genişliği (PDW) düzeylerinin oküler komplikasyon riski ile ilişkili olduğunu gösterdi. Sonbahar mevsiminde başvuran hastalar diğer mevsimler ile karşılaştırıldığında oftalmik tutulum için artmış riske sahipti. Mevsime ek olarak PDW düzeylerindeki her bir birimlik azalma ve yaştaki her bir yıllık artış oküler komplikasyon riskini 1,29 (%95 GA: 1,01-1,69; p=0,048) ve 1,08 (%95 GA: 1,009-1,156; p=0,026) kat arttırmaktaydı.

SONUÇ: HZ epidemiyolojisi ve oftalmik tutulum için risk faktörlerinin belirlenmesi hasta yönetiminde klinisyene yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Herpes zoster; epidemiyoloji; oftalmik komplikasyon

ABSTRACT

AIM: Herpes zoster (HZ) is caused by reactivation of varicella zoster virus and it is more prominent among elderly and patients with immune suppression. Although a decrease in both incidence and complication of HZ is observed after the zoster vaccine became available, HZ remains a problem in developing countries. The aim of this study is to evaluate demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with HZ.

MATERIAL AND METHOD: Patients administered to dermatology clinic with HZ between May 2014-May 2018 were identified by ICD 10 codes (B02, B02.3, B02.8, B02.9). Electronic charts of 3856 patients were reviewed and disease features were recorded.

RESULTS: Forty-seven point six of the patients were male and 52.4% were female. The main age was calculated as 50.89 (±18.3). Incidence of HZ did not vary with season (spring: 27.1%, summer: 22.9%, autumn: 25.6%, winter: 24.4%) but hospitalization and ocular complication rates tended to increase in spring (spring: 36%, summer: 23%, autumn: 25%, winter: 16%) and autumn (spring: 23.1%, summer: 7.7%, autumn: 53.8%, winter: 15.4%) seasons respectively. Ocular involvement was observed in 13% of the hospitalized patients. Patients administered in autumn had a higher risk of ocular involvement compared to other seasons (OR: 4.87, 95% CI: 1.28-18.53, p=0.020). Every one-unit decrease in PDW and every one-year increase in age increased the risk of ocular complications by 1.29 (95% CI: 1.01-1.69, p=0.048) and 1.08 (95% CI: 1.009-1.156, p=0.026) fold respectively.

CONCLUSION: Identification of risk factor for ocular involvement and HZ epidemiology may help the physician during patient management.

Keywords: Herpes zoster; epidemiology; ocular complication

¹Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2020 / January 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2020 / June 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Yıldız HAYRAN

Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Üniversiteler Mahallesi,

Bilkent Blv. No:1, 06800 Çankaya/Ankara

Tel: +90 312 552 60 00, Gsm:+90 536 911 06 55

E-posta: yildiz_kantarci@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Yıldız HAYRAN (ORCID:0000-0003-1942-7285),

Ümit AKPINAR (ORCID:0000-0002-5816-760X) E-posta: drumitakpinar@gmail.com,

Başak YALÇIN (ORCID:0000-0003-2297-1409) E-posta: ylcbasak@yahoo.com

Çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (06.09.2018 tarih ve E-18-2180 sayılı karar).

GİRİŞ

Herpes zoster (HZ) dermatomal yayılım gösteren eritem ve veziküllerle karakterize viral bir hastalıktır. Hastalık varisella zoster virüsünün reaktivasyonu sonucu meydana gelir. HZ öncelikle yaşlılarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde görülmektedir ancak sağlıklı kişilerde ve her yaş grubunda da sıklıkla izlenir. Varisella zoster virüs (VZV) seropozitifliği toplumun yaklaşık %95'inde izlenir ve bu bireyler hayatlarının herhangi bir dönemlerinde HZ geliştirme riski taşırlar (1). VZV'ye özgü hücre aracılı immünite yaşla birlikte azalır ve 50 yaşından sonra HZ görülme sıklığı ve komplikasyonlarında artışa neden olur (2-4). HZ için yaşam boyu risk oranları %25-%30 arasında değişmektedir ve yaşlılarda (>80 yaş) %50'ye kadar yükselmektedir (2, 5, 6).

HZ, iyi huylu, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ancak bazı hastalarda kütanöz, sistemik, oküler ya da nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Post-herpetik neuralji ve keratit en sık görülen komplikasyonlardır (7, 8). Trigeminal sinirin ilk dalındaki (oftalmik ya da V1 dalı) viral reaktivasyon herpes zoster oftalmikus (HZO) ile sonuçlanır ve HZO'lu hastaların% 20 ile % 70'i blefarit, keratokonjonktivit, sklerit ve akut retinal nekrozu içerebilen komplikasyonlar geliştirir (9). Zoster aşısının kullanılmaya başlamasının ardından HZ sıklık ve komplikasyonlarında azalma izlenmekle birlikte HZ gelişmekte olan ülkeler için halen problem teşkil etmektedir.

Bu çalışmanın amacı HZ tanısıyla takip edilen hastaların demografik özellikleri, hastalıkla ilişkili klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve bu özelliklerin birbiri ile ilişkilerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2014- Mayıs 2018 tarihleri arasında dermatoloji kliniğine HZ tanısıyla takip edilen 3856 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, ICD 10 kodları (B02, B02.3, B02.8, B02.9) aracılığı ile elektronik hasta kayıtlarından taranarak belirlendi. ICD 10 kod taraması sonucu ulaşılan hastaların elektronik hasta kayıtları incelendi. Hikaye, dermatolojik muayene ve tedavi bilgileri HZ ile uyumlu olmayan; demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri, başvuru mevsimi ve takip edildiği yer (yatan hasta servisi ya da poliklinik) kaydedildi. Hospitalize edilerek takip edilen hastalarda ayrıca tutulan bölge (baş/boyun, gövde, ekstremiteler ya da tüm vücut), göz tutulumu varlığı, yatış süresi (gün), ağrı yönetiminde kullanılan ağrı kesiciler, HZ'e eşlik eden sistemik hastalık varlığı ve türü, malignite varlığı ve laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Laboratuvar parametrelerinden özellikle karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT) ve tam kan parametreleri kaydedildi. KCFT'nin değerlendirilmesinde alanin amino transferaz (ALT),

aspartat amino transferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri kullanıldı. ALT ve AST düzeyleri için 40 U/L, ALP düzeyi için 120 U/L, GGT düzeyi için 38 U/L, total bilirubin düzeyi için 1,2 mg/dl, direkt bilirubin düzeyi için 0,4 mg/dl üst sınır olarak kabul edildi ve bu değerlerin üstünde olan hastalar KCFT bozukluğu (+) olarak kaydedildi. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde serum kreatinin düzeyleri ve GFR kullanıldı. GFR normal düzeyi için alt sınır 90 (ml/dk/1.73m²) ve kreatinin için üst sınır 1,2 mg/dl olarak belirlendi. Belirlenen sınırların dışındaki değerler BFT bozukluğu olarak kabul edildi.

Ağrı yönetiminde kullanılan ağrı kesiciler basit ağrı kesiciler (parasetamol türevi) ve kompleks ağrı kesiciler (opioid analjezikler ve antikonvülzanlar) olmak üzere iki grupta incelendi.

Yüz ve skalp tutulumu olan ve göz hastalıkları uzmanı tarafından oftalmik tutulum açısından değerlendirilen hastaların genel özellikleri ayrıntılı olarak incelenerek oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmalı olarak kaydedildi.

Çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (06.09.2018 tarih ve E-18-2180 sayılı karar).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde Windows için IBM SPSS 18.0 programı kullanıldı. Tüm veriler kategorik ve sayısal olmak üzere iki ayrıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde, sayısal veriler ortalama (standart sapma, ss) ya da ortanca (çeyrekler arası aralık, ÇAA) kullanılarak tarif edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar kategorik değişkenlerde Ki kare, sayısal değişkenlerde Student t ya da Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. Oftalmik tutulum için risk faktörlerinin değerlendirilmesinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre p değerleri <0,2 olan değişkenler belirlenmiş ve bu değişkenler birlikte lojistik regresyon analizine dahil edilerek oftalmik tutulum için risk faktörleri ve koruyucu değişkenler tespit edilmiştir. Tüm analizlerde p<0,05 olan sonuçlar anlamlı kabul edildi.

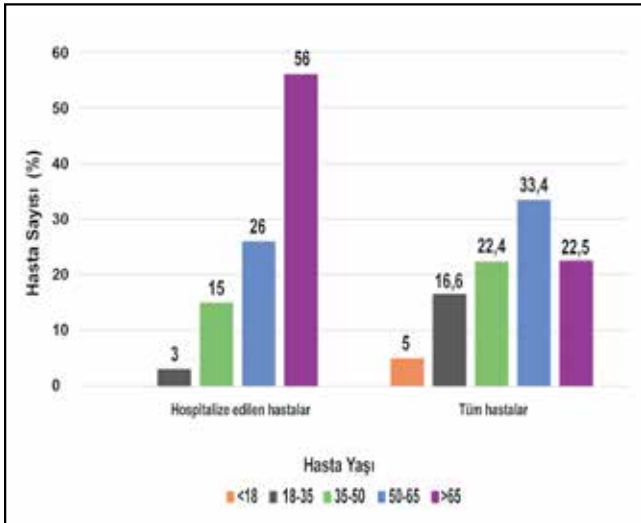
BÜLGULAR

HZ Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Genel Özellikleri Çalışmaya dahil edilen 3856 hastanın 1837'si erkek ve 2019'u kadındı. Hastaların 100'ünün yatırılarak Dermatoloji servisinde, 3756'sının ise ayaktan takip edildiği görüldü. HZ hastalarının %27,1'i ilkbahar, %25,6'sı sonbahar, %24,4'ü kış ve %22,9'u yaz mevsiminde başvurmuşlardı. Tüm hastalarda ortalama yaş 50,89 (ss=18,3) olarak hesaplandı. Hastaların %5'i (n=194) 18 yaşın altında, %16,6'sı (n=642) 18-35 yaş aralığında, % 22,4'ü (n=863) 35-50 yaş aralığında, %33,4'ü (n=1289) 50-65 yaş aralığında, % 22,5'i 65 ve üstü hastalardı (**Şekil 1**). **Tablo 1**'de çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 1. HZ Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Genel Özellikleri

Hasta özellikleri	N (%)
Yaş, ortalama (ss)	53 (18,3)
Cinsiyet	
Kadın	2019 (52,4)
Erkek	1837 (47,6)
Başvuru mevsimi	
İlkbahar	1043 (27,1)
Yaz	881 (22,9)
Sonbahar	988 (25,6)
Kış	942 (24,4)
Takip edildiği yer	
Servis	100 (2,6)
Poliklinik	3756 (97,4)

ss: standart sapma

**Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve hospitalize edilen hastaların yaş gruplarına göre sıklıkları****Hospitalize Edilen Hastaların Genel Özellikleri**

Hospitalize edilen 100 hastanın 44'ü kadın ve 56'sı erkekti. Ayaktan takip edilen hastalarla karşılaştırıldığında hospitalize edilen hastalarda istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir erkek hakimiyeti gözlemlendi ($p=0,09$). Hospitalize edilen hastalarda ortalama yaş 64,6'ıdi. Hastaların %3'ü 18-35 yaş aralığında, %15'i 35-50 yaş aralığında, %26'sı 50-65 yaş aralığında ve %56'sı 65 yaş ve üzeri (Şekil 1) idi. Hospitalize edilen hastalar poliklinikte ayaktan takip edilen hastalardan daha ileri yaşta idi ($p<0,001$). Yapılan risk analizinde 65 yaşın üstünde olmanın HZ'e bağlı yatış riskini 4,5 kat (3,0-7,1 kat) arttırdığı gösterildi ($p<0,001$).

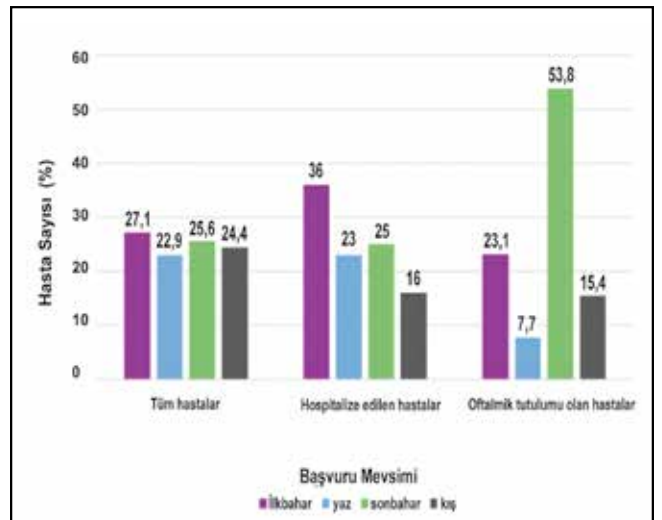
Baş-boyun bölgesi yatarak takip edilen hastalarda en sık tutulum yeriydi (hastaların %40'ında) ve bunu gövde (%30) ve ekstremiteler (%16) tutulumları izledi. 13 hastada oftalmik, 1 hastada da dış kulak yolu tutulumu gözlemlendi. Hastalarda ortalama yatış süresi 9 gündü (ÇAA: 7-10,75) ve hospitalize edilen tüm hastalara IV anti-viral tedavi uygulandı. Hastaların %75'inde standart 7-10 gün IV asiklovir

tedavisi verilerek hastalar tedavi bitiminde taburcu edildi. Ancak 25 hastada hastanede kalım süresi >10 gün olacak şekilde uzadı ve maksimum yatış 24 gün olarak belirlendi. Zamanında taburcu olan ve yatışı uzayan hastalar değerlendirildiğinde hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalık, immün süpresif hastalık varlığı, oküler tutulum varlığı ve zona tutulum bölgesi bakımından benzerdi (p 'ler sırasıyla 0,38; 0,64; 0,20; 0,89 ve 0,23).

Hastaların %35'i IV anti-viral tedavilerine ek olarak herhangi bir ağrı kesici verilemezken hastaların %43'üne basit ağrı kesiciler, %22'sine de ise kompleks ağrı kesiciler önerildi. Hastaların %79'unda zonaya eşlik eden en az bir sistemik ya da immün süpresif hastalık mevcuttu. Hospitalize edilen hastaların ek sistemik hastalıkları ve laboratuvar değerleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Mevsimsel Değişiklikler

Mevsimler arası değişimler tüm hastalar göz önüne alındığında minimaldi. Hastaların %27,1'i ilkbahar, %22,9'u yaz, %25,6'sı sonbahar ve %24,4'ü kış mevsiminde başvurdu (Şekil 2). Ancak yatış gerektiren HZ'li hastalar ilkbahar aylarında daha sık başvurmuşlardı ($p=0,042$). Hospitalize edilen hastaların %36'sı ilkbahar, %23'ü yaz, %25'i sonbahar ve %16'sı kış mevsiminde başvurmuştu. Benzer şekilde oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastaların başvuru mevsimleri karşılaştırıldığında oftalmik tutulumu olan hastaların %53,8'ini sonbahar aylarında başvurduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,01$) (Şekil 2).

**Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, hospitalize edilen hastalar ve oftalmik tutulumu olan hastaların başvuru mevsimlerine göre sıklıkları****Oftalmik Tutulum için Risk Faktörlerinin Belirlenmesi**

Göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilerek oftalmik tutulum saptanan hastalar yatırılarak takip edilen hastaların %13'ünü oluşturmaktaydı. Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastalar cinsiyet bakımından benzerdi ($p=0,87$). Oftalmik tutulumu olan hastalarda ortalama yaş 74,54 (ss=11,97) ve olmayan hastalarda ortalama yaş 63,16 (ss=14,78). Oftalmik tutulumu olan hastalar olmayan hasta-

lardan daha yaşlıydı ($p=0,006$). Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastaların başvuru mevsimlerinde de belirgin bir fark gözlemlendi. Oftalmik tutulumu olan hastaların %53,8'i sonbahar mevsiminde başvururken oftalmik tutulumu olmayan hastalarda bu oran %20,7 idi ($p=0,01$). Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastalar sistemik hastalık varlığı ve türü, immün süpresif hastalık varlığı, yatış süresi ve kullanılan ağrı kesicisi türü bakımından benzerdi. Laboratuvar değerlerinden platelet dağılım genişliği (PDW) düzeyi göz tutulumu olan hastalarda belirgin olarak düşükken (13,64'e

karşın 15,37, $p=0,018$) diğer laboratuvar parametreleri benzerdi. Oftalmik tutulumu için risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde sonbahar mevsiminin göz tutulumu riskini 4,87 kat (95% CI: 1,28-18,53, $p=0,020$) arttırdığı gösterildi. Bir yıllık yaş artışının göz tutulum riskini 1.080 kat (95% CI: 1,009-1,156; $p=0,026$) arttırdığı ve PDW'deki her bir birimlik artışın göz tutulumu için 0,77 kat (95% CI: 0,59-0,99; $p=0,048$) koruyucu olduğu gösterildi. Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastaların genel özellikleri **Tablo 3**'te karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

Tablo 2. Hospitalize edilen ve poliklinikte ayaktan takip edilen hastaların özellikleri

Hasta özellikleri	Hospitalize edilen hastalar	Poliklinikte ayaktan takip edilen hastalar	p
Yaş, ortalama (ss)	64,6	50,5 (18,3)	<0,001
Cinsiyet (%)			0,09
Kadın	44	52,6	
Erkek	56	47,4	
Başvuru mevsimi (%)			0,042
İlkbahar	36	27,1	
Yaz	23	22,9	
Sonbahar	25	25,6	
Kış	16	24,4	
Tutulan bölge (%)			
Baş-boyun	40	-	-
Gövde	30	-	-
Ekstremiteler	16	-	-
Dissemine	14	-	-
Oftalmik tutulum			
Var	13		
Yok	87		
Yatış süresi, gün, ortanca (ÇAA)	9 (7-10,75)		
Ağrı yönetimi			
Ağrı kesici verilmemiş	35		
Basit ağrı kesiciler	43		
Komplike ağrı kesiciler	22		
Sistemik hastalığı varlığı			
Var	79		
Yok	21		
Sistemik hastalık sayısı, ortanca (min-max)	2 (0-7)		
Kardiyovasküler hastalık varlığı (%)			
Var	55		
Yok	39		
Endokrinopati (%)			
Var	23		
Yok	72		
BFT bozukluğu (%)			
Var	11		
Yok	89		
KCFT bozukluğu (%)			
Var	8		
Yok	92		
Malignite ya da immünsüpresyon varlığı (%)			
Var	27		
Yok	73		
Laboratuvar bulguları, ortalama (ss)			
Beyaz küre	7,04 (3,45)		
Nötrofil	3,75 (2,66)		
Lenfosit	1,72 (1,71)		
Monosit	0,67 (0,28)		
MCV	87,5 (10,11)		
MCH	28,77 (2,79)		
Platelet	207,16 (72,42)		
PDW	16,21 (10,5)		
RDW-CV	14,47 (1,98)		
Sedim	19,14 (11,86)		
CRP	23,72 (15,55)		
Ürik asit	6,14 (2,45)		
Albümin	3,78 (0,53)		

ss: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası aralık, BFT: böbrek fonksiyon testleri, KCFT: karaciğer fonksiyon testleri, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, PDW: trombosit dağılım genişliği, RDW-CV: ortalama eritrosit dağılım genişliği, CRP: c reaktif protein

Tablo 3. Oftalmik tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve klinik özellikler	Oftalmik tutulum olan hastalar	Oftalmik tutulumu olmayan hastalar	P
Cinsiyet (%)			
Kadın	46,2	43,7	0,87
Erkek	53,8	56,3	
Yaş, ortalama (ss)	74,54 (11,97)	63,16 (14,78)	0,006
Yatış süresi	10 (6,5-11,5)	9 (7-10)	0,46
Ağrı yönetimi (%)			
Ağrı kesici verilmemiş	38,5	34,5	0,39
Basit ağrı kesiciler	53,8	41,4	
Komplike ağrı kesiciler	7,7	24,1	
Sistemik hastalığı varlığı			
Var	69,2	80,5	0,35
Yok	30,8	19,5	
Sistemik hastalık sayısı, ortanca (min-max)	2 (1-3)	2(1-2)	0,56
Malignite ya da immünsüpresyon varlığı (%)			
Var			0,31
Yok	15,4	28,7	
	84,5	71,3	
Başvuru mevsimi			
Sonbahar	53,8	20,7	0,01
Diğer	46,2	79,3	
Laboratuvar bulguları, ortalama (ss)			
Beyaz küre	6,2 (2,78)	6,4 (3,56)	0,77
Nötrofil	4,8 (2,26)	3,7 (2,71)	0,5
Lenfosit	1,4 (0,63)	1,6 (1,81)	0,58
Monosit	0,79 (0,35)	0,66 (0,27)	0,26
MCV	86,18 (6,67)	87,6 (10,54)	0,72
MCH	28,8 (3,15)	28,76 (2,76)	0,96
Platelet	226,5 (69,79)	204,27 (72,75)	0,13
PDW	13,64 (3)	16,2 (11,17)	0,05
RDW-CV	14,78 (1,46)	14,41 (2,05)	0,16
Sedim	22,41 (12,67)	18,58 (11,71)	0,26
CRP	24,62 (12,48)	23,55 (12)	0,1
Ürik asit	7,1 (2,35)	5,9 (2,47)	0,43
Albümin	3,81 (0,7)	3,77 (0,49)	0,64

ss: standart sapma, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, PDW: trombosit dağılım genişliği, RDW-CV: ortalama eritrosit dağılım genişliği, CRP: c reaktif protein

TARTIşMA

Çalışmamız HZ'in her yaş grubunda görülebildiğini, kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta olduğunu, yatırılarak tedavi edilen hastaların daha yaşlı olduğunu, mevsimlere göre başvuru sıklığının tüm hastalar göz önüne alındığında fark görülmediği ancak yatan hastalar ve oftalmik tutulumu olan hastalarda mevsimsel farkların görüldüğünü, oftalmik tutulumu olan hastaların yaş, başvuru mevsimi ve PWD düzeyleri bakımından oftalmik tutulumu bulunmayan hastalardan farklı olduğunu göstermiştir.

HZ'li hastaların demografik özelliklerinin incelendiği çalışmalarda kadın/erkek oranı ile ilgili farklılıklar mevcuttur. Birçok çalışma HZ'nin kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görüldüğünü raporlamıştır (10, 11). Öte yandan kadın cinsiyetinin HZ riskini arttırdığını gösteren çalış-

malar da mevcuttur (12, 13). Kabul edilen genel görüş çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde, HZ'nin kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görüldüğü ve kadınların hekim başvuru oranları nedeniyle bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık saptandığıdır.

HZ her yaşta görülmesine rağmen sıklığı yaşla birlikte artar. Amerika, Avrupa ve Asya'da yapılan epidemiyolojik çalışmaların incelendiği bir derlemede HZ insidansının 80 yaşındaki hastalarda, 60 yaşındaki hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermiştir (14). Öte yandan Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HZ insidansının 6. ve 7. dekata kadar arttığını ve 8. dekatta azaldığını göstermiştir (12). Biz de çalışmamızda HZ sıklığının 65 yaşına kadar arttığını daha sonra azalma eğiliminde olduğunu gösterdik. Yaşla birlikte zona zoster sıklığındaki artışın nedeninin yaşla birlikte

azalan, varisella spesifik hücresele immünite olduğu düşünülmemektedir. Yaşla birlikte periferik kanda varisella spesifik T hücre sayısının azaldığı ve yardımcı T hücre sayısının arttığı gösterilmiştir (15). Çalışmamızla birlikte Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilen 7-8. dekattan sonra görülen azalmanın nedeni ise o yaşta hastaların HZ nedeniyle hekime başvurma sıklığındaki azalma olduğu düşünülmektedir (12).

HZ tanısıyla takip edilen 3856 hastanın 100'ü hospitalize edilerek izlendi ve yaş HZ'e bağlı hospitalizasyon için bir risk faktörü olarak belirlendi. García-Rojas ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları çalışmalarında sonuçlarımızla benzer şekilde hospitalizasyon oranlarının yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada ayrıca hospitalize edilen hastalarda HZ'e bağlı ölümleri de içeren önemli komplikasyonların olduğunu ve koruyucu önlemler alınarak HZ'e bağlı hospitalizasyon ve komplikasyon riskinin azaltılabileceği belirtilmiştir (16).

HZ sıklığı ve özelliklerinin mevsimler ile olan değişimini inceleyen çalışmalar sınırlıdır ve sonuçları değişkendir. Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HZ insidansının yaz aylarında arttığını ve bu artışın özellikle genç hastalarda belirgin olduğunu göstermiştir (17). Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada HZ sıklığının yaz aylarında arttığını gösterilmiştir (18).

Bu çalışmada ayrıca sıcaklık ve UV maruziyetinin de insidans artışında bir etken olduğu ve bu etkenlerin insidans üzerindeki etkilerinin mevsimle kıyaslandığında daha güçlü olduğu belirtilmiştir. Acer ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları çalışmalarında ise HZ tanısıyla hastaneye başvuru oranlarının Aralık ayı ve kış aylarında en yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir (19). Öte yandan HZ epidemiyolojisinin araştırıldığı diğer çalışmalarda HZ insidans ve komplikasyonlarında mevsimlere göre anlamlı bir fark gösterilememiştir (12, 20). Çalışmamızda tüm hastalar göz önünde alındığından mevsimsel farklılık görülmezken göz tutulumu olan ve hospitalizasyon gerektiren HZ'li hastaların sıklığında istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel farklılıklar mevcuttu.

Enfeksiyon hastalıklarında görülen mevsimsel farklılıklar çok iyi bilinmektedir. Mevsimsellik influenza ve benzeri üst solunum yolu enfeksiyonlarından, kolera ve benzeri gastrointestinal enfeksiyonlara, malarya ve benzeri vektör aracılı hastalıklara kadar hemen hemen tüm enfeksiyonlarda izlenebilir (21-23). Bulaşıcı hastalıklarda görülen mevsimsel eğilimleri inceleyen çok sayıda epidemiyolojik çalışmaya rağmen, bu mevsimselliğin altında yatan faktörler birçok enfeksiyon için belirsizliğini korumaktadır. Patojenlerle temas oranlarının artması ve patojenlerin doğada sağ kalım oranlarının mevsimlere göre değişmesi enfeksiyonlarda görülen mevsimselliği açıklamak için ortaya atılmış teorilerin başında gelmektedir (24). Primer enfeksiyonları açıklamada bu teoriler uygun olsa da HZ gibi reaktivasyon enfeksiyonlarında izlenen mevsimsel değişimini açıklamak biraz daha zordur. HZ sıklığında görülen mevsimsel değişiklikler tetikleyici faktörlerden

kaynaklanabilir. Güneş HZ'in iyi bilinen bir tetikleyicisidir. Yapılan çalışmalarda UV maruziyeti ve HZ insidansı arasındaki güçlü ilişki açıkça belirlenmiştir (18).

Hastalık sıklığı ve klinik özelliklerinde izlenen mevsimsel farklar, güneş ışığının direkt tetikleyici etkisi dışında immün sistem fonksiyonlarındaki mevsimsel farklılıklara da bağlı olabilir. Mevsimsel immün değişikliklerinin incelendiği çalışmalarda aşya karşı gelişen antikor yanıtları, gecikmiş tip hipersensitivite yanıtları ve deneysel enfeksiyonları takiben gelişen klinik yanıtların mevsimlere göre değiştiği gösterilmiştir (25). Dopico ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada lökositlerdeki gen ekspresyon düzeylerinin mevsimsel değişimi incelenmiş ve 4000'den fazla protein kodlayan mRNA'da mevsimsel farklılık gözlenmiştir. Bu çalışma özellikle kan lökosit düzeyleri ile pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinin mevsimlere göre belirgin farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur (26). Güneş etkisi, sıcaklık farkı ve immün sistem fonksiyonlarında izlenen bu değişiklikler HZ sıklık ve klinik prezantasyonunda izlenen mevsimsel farklılıklara neden olmuş olabilir.

HZ, benign ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Çoğunlukla 7-10 gün içerisinde tedavi ile ya da kendiliğinden geriler ancak bazı hastalarda ciddi komplikasyonlara da neden olabilir. HZ'in en sık komplikasyonu postherpetik nevraljidir ve yapılan birçok çalışma ile postherpetik nevralji riskini arttıran faktörler tanımlanmıştır (9, 27, 28). Oküler komplikasyonlar HZ'in bir diğer sık görülen ve ciddi komplikasyondur. HZO'lu hastaların yaklaşık %70-80'inde çeşitli şiddette ve farklı prezantasyonlarda oftalmik tutulum raporlanmıştır (29). Oftalmik tutulum için risk faktörlerinin incelendiği çalışmalar kısıtlıdır. Hutchinson işaretini olarak da bilinen burun ucunda vezikül olması en iyi bilinen risk faktörüdür. Nithyanandam ve arkadaşları Hutchinson işaretinin yanı sıra deri tutulumunun şiddetinin de oküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Şiddetli deri tutulumu oküler tutulumun hem varlığını hem şiddetini etkilemektedir (30). HZO prevelans ve komplikasyonlarının incelendiği geniş toplum tabanlı bir çalışmada Borkar ve arkadaşları çalışmamıza benzer şekilde oftalmik tutulum riskinin yaşla ilişkili olduğunu bildirmiştir (31). Çalışmamız yaş, mevsim ve tam kanda RDW düzeyinin oftalmik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Mevsimlere göre değişen oküler tutulum sıklığı nadiren gösterilmiştir. Yamada ve arkadaşları oküler tutulumu olan trigeminal bölge tutulumlu zonaların Mayıs ve Eylül aylarında en sık görüldüğünü belirtmiş ancak istatistiksel anlamlılık belirtilmemiştir (32). Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız oküler zona zosterin sonbahar aylarında arttığını anlamlı olarak gösteren ilk çalışmadır.

Çalışmamız ayrıca PDW'nin oftalmik tutulum ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Tam kan parametrelerinden PDW'nin oftalmik tutulum ile ilişkisi bildiğimiz kadarıyla daha önce incelenmemiştir. Artmış PDW, platelet aktivasyonunun göstergesi olarak kabul edilen bir belirteçtir (33). Trombositler küçük, çekirdeksiz hücre parçaları ve vasküler bütünlüğün yönetilmesi ile hemostazın düzenlenmesinde rol oynayan en önemli hücrelerdir. Son yıl-

larda yapılan çalışmalar hemostaz ve kuagülasyondaki görevlerinin yanı sıra plateletlerin virüsler ve benzeri patojenlerle etkileşme ve patojen eliminasyonunda rol oynama yeteneklerine sahip olduklarını göstermişlerdir. Aktive olmuş plateletler viral patojenleri reseptörleri ile tanıyabilir, pro-inflamatuvar sitokin salınımı ile lökosit migrasyonu ve fagositozunu artırabilir ve reaktif oksijen radikal oluşumu ile antimikrobiyal etki gösterebilir (34). Platelet aktivasyonunun bir belirteci olan PDW'nin düşük olması plateletler aktivasyonunun azaldığını ve viral patojenlerin eliminasyonunda platelet yolağının yetersiz olduğunu gösterebilir.

Çalışmamız retrospektif yapıda olduğundan özellikle ayakta takip edilen hastaların özellikleri ile ilgili verilerimiz kısıtlıydı. Öte yandan geriye dönüşlü olarak uzun süreli arşiv kaydına dayalı bir çalışma olması nedeniyle örneklem büyüklüğü genişti. Daha önce nadiren incelenen ve anlamlı ilişki bildirilmeyen HZ sıklığı ve özellikleri ile hastalığın mevsimlere göre olan değişimlerin bazıları bu sayede bu çalışmada ortaya konulabilmiştir. Ayrıca çalışmamız, daha önce incelenmeyen HZ klinik özellikler ve tam kan parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi bakımından önemlidir.

SONUÇ

Zona zoster epidemiyolojisi ve göz tutulumu için risk faktörlerinin belirlenmesi hasta yönetiminde klinisyene yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1.)Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(3 Suppl):21-6.
- 2.)Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013;81(10):928-30.
- 3.)Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013;13:170.
- 4.)Tanuseputro P, Zagorski B, Chan KJ, Kwong JC. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine*. 2011;29(47):8580-4.
- 5.)Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):CD006866.
- 6.)Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:586.
- 7.)Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1526-33.
- 8.)Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(3):251-62.
- 9.)Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015;3(4):109-20.
- 10.)Goh CL, Khoo L. A retrospective study of the clinical presentation and outcome of herpes zoster in a tertiary dermatology outpatient referral clinic. *Int J Dermatol*. 1997;36(9):667-72.
- 11.)Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in

- France. *Clin Infect Dis*. 2001;33(1):62-9.
- 12.)Kim YJ, Lee CN, Lim CY, Jeon WS, Park YM. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014;29(12):1706-10.
- 13.)Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004;4(1):26-33.
- 14.)Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833.
- 15.)Vukmanovic-Stejic M, Sandhu D, Seidel JA, et al. The Characterization of Varicella Zoster Virus-Specific T Cells in Skin and Blood during Aging. *J Invest Dermatol*. 2015;135(7):1752-62.
- 16.)Garcia-Rojas A, Gil-Prieto R, Nunez-Gallo DA, Matute-Cruz P, Gil-de-Miguel A. Hospitalizations related to herpes zoster infection in the Canary Islands, Spain (2005-2014). *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):586.
- 17.)Lu WH, Lin CW, Wang CY, Chen LK, Hsiao FY. Epidemiology and long-term disease burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Taiwan: a population-based, propensity score-matched cohort study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):369.
- 18.)Wu PY, Wu HD, Chou TC, Sung FC. Varicella vaccination alters the chronological trends of herpes zoster and varicella. *PLoS One*. 2013;8(10):e77709.
- 19.)Acer E, Kaya Erdogan H, Bulur I, Acar EM. Evaluation of demographic and clinical characteristics of 166 patients with herpes zoster in the Kırşehir region. *TURKDERM*. 2018; 52(3): 95-99.
- 20.)Hong MJ, Kim YD, Cheong YK, Park SJ, Choi SW, Hong HJ. Epidemiology of Postherpetic Neuralgia in Korea: An Electronic Population Health Insurance System Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3304.
- 21.)Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health*. 1998;3(4):268-80.
- 22.)Bloom-Feshbach K, Alonso WJ, Charu V, et al. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*. 2013;8(2):e54445.
- 23.)Brewster DR, Greenwood BM. Seasonal variation of paediatric diseases in The Gambia, west Africa. *Ann Trop Paediatr*. 1993;13(2):133-46.
- 24.)Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci*. 2006;273(1600):2541-50.
- 25.)Paynter S, Ware RS, Sly PD, Williams G, Weinstein P. Seasonal immune modulation in humans: observed patterns and potential environmental drivers. *J Infect*. 2015;70(1):1-10.
- 26.)Dopico XC, Evangelou M, Ferreira RC, et al. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nat Commun*. 2015;6:7000.
- 27.)O'Connor KM, Paauw DS. Herpes zoster. *Med Clin North Am*. 2013;97(4):503-22, ix.
- 28.)Drolet M, Brisson M, Schmader K, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: a prospective study. *J Pain*. 2010;11(11):1211-21.
- 29.)Puri LR, Shrestha GB, Shah DN, Chaudhary M, Thakur A. Ocular manifestations in herpes zoster ophthalmicus. *Nepal J Ophthalmol*. 2011;3(2):165-71.
- 30.)Nithyanandam S, Dabir S, Stephen J, Joseph M. Eruption severity and characteristics in herpes zoster ophthalmicus: correlation with visual outcome, ocular complications, and postherpetic neuralgia. *Int J Dermatol*. 2009;48(5):484-7.
- 31.)Borkar DS, Tham VM, Esterberg E, et al. Incidence of herpes zoster ophthalmicus: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *Ophthalmology*. 2013;120(3):451-6.
- 32.)Yamada K, Hayasaka S, Yamamoto Y, Setogawa T. Cutaneous eruption with or without ocular complications in patients with herpes zoster involving the trigeminal nerve. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(1):1-4.

33.)Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia. 2010;14(1):28-32.

34.)Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. Thromb J. 2018;16:16.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(1) : S33-S40

Çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (06.09.2018 tarih ve E-18-2180 sayılı karar).