

To cite this article: İmren I.G., Gökşin Ş. Kliniğimizde COVID-19 Pandemisi Döneminde Takip Edilen Herpes Zoster Olgularının Klinik ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2024; 1: 45-55

## ■ Araştırma Makalesi

# Kliniğimizde Covid-19 pandemisi döneminde takip edilen herpes zoster olgularının klinik ve demografik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi

*Retrospective evaluation of the clinical and demographic characteristics of herpes zoster cases followed up in our clinic during the Covid-19 pandemic*

İşıl Göğem İmren<sup>1</sup>, Şule Gökşin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Denizli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Denizli, Türkiye,

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye.

## ÖZ

**Amaç:** Hem pediatrik hem de erişkin hastaları içeren çalışmamızda kliniğimizde takip ve tedavi edilen Herpes Zoster olgularının demografik ve klinik özelliklerini inceleyerek, hastaların izlemine katkı sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu kesitsel çalışmada, ikinci basamak bir hastanenin Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde, Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında, herpes zoster tanısı alan hastaların klinik ve epidemiyolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 289 hastanın %53'ü kadın, %47'si erkek, ortalama yaş 52.12 ( $\pm 22,635$ ), median yaş 58 (2-94) bulundu. 18-65 yaş aralığı 166 (%57,43) hasta ile en kalabalık grubu oluştururken, 18 yaş altı 33 (%11,41) hasta bulunmaktaydı. En sık tutulan bölge torakal dermatom (%37,4) olarak saptandı. Hastaların %85,1'inde tetikleyici faktör öyküsü saptandı. Yetişkinlerde stres, çocukluk çağında ise enfeksiyonlar en sık tespit edilen tetikleyici faktörlerdi. Hastaların %69, 2 'sinde sistemik komorbidite, %68.1'inde dermatolojik komorbidite bulunmaktaydı. En sık görülen komplikasyon postherpetik nevralsi (%42.6) olmak üzere tüm hastaların %60, 2 'sinde HZ'a dair komplikasyonlar tespit edildi. Hastaların %9'u hospitalize edilerek tedavi edildi.

**Sonuç:** COVID-19 pandemisinin etkisi altındaki bu yıllarda Denizli ilinde takip ettiğimiz HZ hastalarına dair klinik ve epidemiyolojik verileri ve HZ komplikasyonları ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeye yönelik olarak yaptığımız çalışmamızın sonucunda; toplumun HZ hastalığı hakkında bilgilendirilmesi, riski grupların aşılması, zamanında başvuru, uygun tedavinin erken dönemde düzenlenmesi, gerekli hallerde hospitalizasyon ve yakın takip ile komplikasyonların yaratacağı morbidite ve mortalitenin belirgin ölçüde azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Herpes zoster, epidemiyoloji, postherpetik nevralsi, COVID-19.

Sorumlu Yazar\*: İşıl Göğem İmren, Denizli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Merkezefendi/Denizli

e-mail: isil.imren@gmail.com

Orcid: 0000-0002-9574-3231

Doi: 10.18663/tjcl.1388554

Geliş Tarihi: 13.11.2023 Kabul Tarihi: 21.12.2023

## ABSTRACT

**Aim:** In our study, which included both pediatric and adult patients, we aimed to contribute to the follow-up of patients by evaluating the demographic and clinical data of herpes zoster patients followed and treated in the dermatovenerology clinic of a secondary hospital over a two-year period.

**Material and Methods:** In this cross-sectional study, the clinical and epidemiological records of patients who were clinically diagnosed with herpes zoster at the Dermatovenerology Outpatient Clinic of Denizli State Hospital between October 2020 and October 2022 were retrospectively evaluated.

**Results:** The age range was between 2 and 94 (median age, 58) among 289 HZ patients, and the mean age was 52.12 ±22.635 years. Fifty three percent were female and 47 % were male. While the 18-65 age group was the most crowded group with 166 (57.43%) patients, there were 33 (11.41%) patients under the age of 18. The most commonly involved region was thoracic dermatome (37.4%). A history of predisposing factors was found in 85.1% of the patients. Stress was detected the most common predisposing factor in adults and infections in childhood. A history of an additional systemic comorbidity was found in %69.2 of the patients and additional dermatologic comorbidity was found in %68.1 of the patients. Complications were found in 60.2% of the patients, and 52.6% had postherpetic neuralgia. It was observed that 9% of the patients were hospitalized.

**Conclusion:** As a result of our study to determine the clinical and epidemiological data on HZ patients we followed in Denizli province in these years under the influence of the COVID-19 pandemic and the risk factors associated with HZ complications; we think that the morbidity and mortality caused by complications can be significantly reduced by informing the society about HZ disease, vaccination of risk groups, timely application, early arrangement of appropriate treatment, hospitalization when necessary and close follow-up.

**Keywords:** Herpes zoster, epidemiology, postherpetic neuralgia, COVID-19

## Giriş

Herpes Zoster(HZ), suçiçeği enfeksiyonu sonrası trigeminal gangliyon veya arka kök gangliyonlarında latent hale geçen Varisella zoster virusunun (VZV) reaktivasyonu sonrası, genellikle belirli bir dermatom üzerinde veziküler lezyonlar şeklinde prezente olan klinik tablodur (1). Toplumun yaklaşık %95'inde VZV seropozitifliği gözlenir, bu bireyler hayatlarının herhangi bir döneminde HZ geliştirme riski taşırlar (2). Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte VZV'ye özgü hücrel immünitenin yaşa bağlı olarak azalmasının sonucu olarak 50 yaşından sonra HZ'nin görülme sıklığı ve komplikasyonları artar (2, 3). HZ için yaşam boyu risk %25-%30 arasında seyrederken 80 yaş üzerinde bu oran %50'ye kadar yükselmektedir (3).

HZ genellikle kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve immünkompetan bireylerde sekelsiz iyileşir (4). İleri yaş ve komorbid hastalıkların yarattığı immunsupresyon durumlarında, en sık postherpetik nevralsi olmak üzere, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, pigmentasyon değişimleri, skar oluşumu, Ramsey– Hunt sendromu, keratokonjonktivit, meningoensefalit, pnömoni ve hepatit gibi komplikasyonlarla seyredebilir (4-6).

Fiziksel travma, cerrahi operasyonlar, ciddi yanıklar, radyoterapi, psikojenik stres, organ transplantasyonu, maligniteler, diabet gibi faktörlerin hem kendilerinin yarattığı immün değişimler hem de bu durumların tedavilerinde kullanılan kemoteröpatikler, sistemik kortikosteroidler, antimetabolitler ve biyolojik ajanların yarattığı immunsupresyon zoster tetikleyicileri olarak araştırılmış ve literatürde tanımlanmıştır (7,8). Bunlara ek olarak HZ, COVID-19 enfeksiyonu ve aşıları ile ilişkilendirilen dermatolojik hastalıklardan biridir (9). COVID-19 enfeksiyonunun ve aşılarının monositlerin, eozinofillerin, doğal öldürücü hücrelerin, B ve T lenfositlerin sayılarında ve fonksiyonlarında ciddi değişime neden olduğu gösterilmiştir (10). Oluşan bu güçlü bağışıklık yanıtlarının immün dengeyi değiştirmesi ile latent VZV virüsünün hücrel immünite aracılı kontrolünün zorlaşabileceği ihtimali üzerinde durulmaktadır (9-11).

VZV aşısı HZ sıklığını ve komplikasyonlarını azaltmış olsa da özellikle enfeksiyöz pandemi dönemleri gibi tetikleyicilerin etkili olduğu zaman dilimlerinde; yaşlı popülasyonun ve immunsupresif hastalıkların yoğun olduğu bölgelerde ve sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlı olduğu gelişmekte olan ülkelerde; hala önemli bir sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir (12,13).

Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin de etkisi altındaki 2020-2022 yılları arasında kliniğimizde izlenen çocuk ve erişkin HZ olgularının demografik verileri, hastalıkla ilişkili klinik özellikleri, gelişen komplikasyonlar ve risk faktörlerinin tespiti ile bu değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

### Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Bu retrospektif çalışmanın verilerini, ikinci basamak bir hastane olan Denizli Devlet Hastanesinin Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde, Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında değerlendirilerek HZ tanısı alan hastaların kayıtları oluşturmaktadır. ICD-10 B02 Herpes zoster tanı kodu hastaların çalışmaya dahil edilmesi için zorunlu tutulmuştur. Bu tanı kodu alan 368 hastanın bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalığı ile ilgili yeterli bilgi kaydına ulaşamayan 38 hasta, kontrol muayenesine gelmediği için hastalık takibi net olarak yapılamayan 41 hasta çalışma dışı bırakıldı. Reçete edilen ilaçların analizi için hastanemiz bilgi yönetim sistemi ve Sağlık Bakanlığı Eczane Veri Yönetim Sistemi (Medulla) kullanıldı.

### Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 289 hastanın demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, lezyonların lokalizasyonu, tetikleyici faktörler, komorbiditeler, başvuru zamanlarının ay ve mevsimlere göre dağılımı, hospitalizasyon ihtiyaçları, komplikasyonlar ve verilen tedaviler) kaydedildi. Ek olarak hastaların dermatoloji polikliniğine farklı bir tıbbi bölümden konsulte edilip edilmedikleri ve izlemleri sırasında farklı bölümlere konsültasyon ihtiyaçları da değerlendirmeye alındı.

- Dermatoloji uzman hekimlerince yapılan dermatolojik muayenede karakteristik dermatomal veya dissemine gruplaşan veziküler (hemorajik kurut içerebilir veya içermeyebilir) lezyonların görülmesine ek olarak sıklıkla eşlik eden tipik prodromal ağrı veya batma hissi anamnezi temel alınarak, klinik HZ tanısı dikkate alındı.
- Deri lezyonlarının çıkışından önceki 8-10 hafta içinde meydana gelen olaylar tetikleyici faktör olarak değerlendirildi. Lezyonlarının çıkışından 4-6 hafta sonra persiste eden ağrı "postherpetik nevralji" olarak kabul edildi.
- Postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon ve atrofik skar tanıları lezyonlar iyileştikten 3 ay sonraki kontrol muayenesinde netleştirildi.

- Tutulan ya da komşu dermatom dışında 20 ve üzerinde vezikülün olması veya birbirine komşu 5 ve üzeri dermatomun tutulması dissemine HZ kriteri olarak belirlendi.

### Etik

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındı (18.10.2022 E-60116787-020-278878). Çalışmaya katılan tüm gönüllülere çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma Helsinki bildirgesi prensiplerine uygun bir şekilde yürütüldü.

### İstatistiksel Değerlendirme

Veriler, SPSS 22.0 paket programıyla (IBM SPSS Statistics 22 software, Armonk, NY: IBM Corp.) analiz edildi. Nicel verilerin dağılım örüntüsünü değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen verilerin analizinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde, Pearson ki-kare testi ve Fischer'in kesin testi, kantitatif verilerin değerlendirilmesi bağımsız T-testi kullanıldı. Tek değişkenli analiz sonuçlarında p değerleri <0,2 olan değişkenler belirlenerek, bu değişkenler birlikte lojistik regresyon analizine dahil edildi ve HZ komplikasyonlarının gelişimi için risk faktörleri tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edildi.

### Bulgular

Denizli Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde, Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında 17.424 poliklinik muayenesi gerçekleşmiş olup çalışmaya dahil edilen HZ tanılı 289 hasta tüm hasta populasyonun %1,65'ini oluşturmaktadır. 289 hastanın 151 (%52,2)'i ilk olarak dermatoloji polikliniğine başvururken, hastaların 68(%23,1)'i aile hekimliği, 28(%9,7)'i fiziksel tıp ve rehabilitasyon, 24(%8,3)'ü iç hastalıkları, 9(%3,1)'u pediatri, 4(%1,4)'ü oftalmoloji, 2(%0,7)'si otorinolaringoloji ve 3(%1)'ü diğer bölümler tarafından dermatoloji polikliniğine yönlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 289 hastanın 154 (%53,3)'ü kadın, 135 (%46,7)'si erkek, ortalama yaş 52,12 ( $\pm 22,635$ ) median yaş 58 (aralık 2-94) idi. Kadınların median yaşı 58,50 (aralık 4-93), yaş ortalaması 51,9 ( $\pm 20,899$ ), erkeklerin median yaşı 58 (aralık 2-94), yaş ortalaması 52,38 ( $\pm 24,547$ ) olarak saptandı. Kadın ve erkek yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,866).

On sekiz yaş altı 33 (16 kadın, 17 erkek) (%11,41) hastanın median yaşı 10 (aralık 2-17), yaş ortalaması 10,39 ( $\pm$  4,19) idi. En kalabalık yaş grubu 166 (%57,43) hasta ile 18-65 yaş aralığı olarak saptandı. On sekiz- 65 yaş aralığında olan 166 hastanın median yaşı 54 (aralık 18-65), yaş ortalaması 47,47 ( $\pm$  13,64) ve 76 (% 45,8)'i erkek, 90 (%54,2)'si kadın idi. Altmış beş yaş üzeri 90(%31,14) hastanın median yaşı 73 (aralık 66-94), yaş ortalaması 75,47 ( $\pm$  8,60) ve 42( % 46,7)'si erkek, 48 (%53,3)'i kadındı.

Hastaların 253 (%81,3)'ü sigara içmezken, 54 (%18,7)'ü aktif olarak sigara içtiğini ifade etti. Hastaların 271(%93,8)'i ilk defa HZ geçirdiklerini ifade ederken 18 (%6,2) hasta geçmiş yıllarda HZ atağı geçirdiklerini beyan etmiştir.

Hastaların başvuru aylarına göre dağılımı incelendiğinde en fazla başvurunun mart (%19,4), ikinci olarak eylül (%10,4) ayında olduğu; en az başvurunun ise aralık (%2,8) ayında olduğu görüldü. Mart ayındaki başvuru oranı diğer aylarla karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ). İlkbahar aylarında başvuran hasta sayısı ortalaması en fazla (%33,2), kış aylarındakinin ise en az olduğu görüldü (%19). Fakat mevsimler arasında başvuru sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,384$ ).

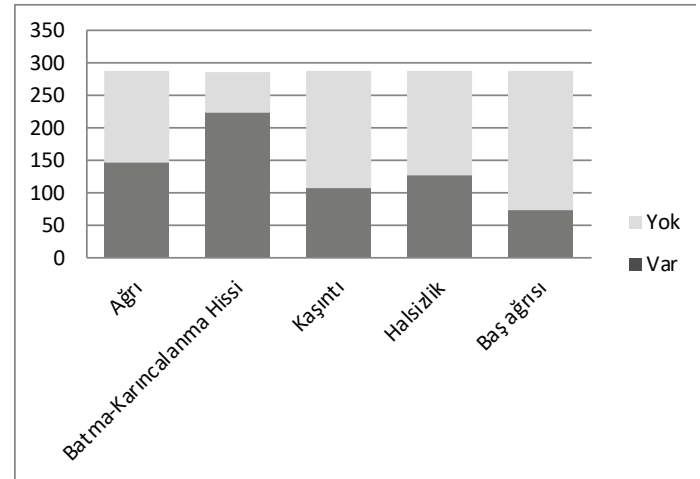
Tutulmuş bölge incelendiğinde; 108 (%37,4) hasta ile torakal dermatom en sık tutulan bölge olarak izlenirken, 2(%0,7) hasta ile en nadir olarak dissemine form gözlemlendi. On sekiz yaş altı olan 33 hastada sıklık sırasına göre torakal(14), fasyal(6), servikal(4), lomber(3), sakral(2), femoral(2), tibial(1), brakial(1) dermatom tutulumu izlendi. Tutulan dermatom ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,724$ ;  $p=0,320$ ). HZ lezyonları, 121(%41,9) hastada vücudun sağ yarımında, 168(%58,1) hastada vücudun sol yarımında izlendi.

HZ hastalarının 197 (%69,2)'sinde sistemik komorbidite, 194 (%68,1)'ünde dermatolojik komorbidite saptandı. HZ'ye en sık eşlik eden sistemik komorbiditeleri sırasıyla endokrin bozukluklar (50, %17,3); neoplastik hastalıklar (35, %12,1) ve kardiyovasküler hastalıklar (33 %11,4) idi. Çocuk hasta grubunda tespit edilen komorbiditeler; 2 hastada ailevi akdeniz ateşi, 1 hastada sistemik lupus eritematosus, 1 hastada glikojen depo hastalığı, 1 hastada Tip 1 Diabetes Mellitus, 1 hastada hiper IgE sendromu idi. HZ'ye en sık eşlik eden üç dermatolojik komorbidite sırasıyla fungal enfeksiyonlar (%40); aktinik keratoz (%22) ve ürtiker (%19) olarak bulundu (Tablo 1).Cinsiyete göre sistemik komorbidite

ve dermatolojik komorbidite varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,805$ ;  $p=0,363$ ) Yaşa göre hem sistemik komorbidite hem de dermatolojik komorbidite varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Yaş arttıkça komorbidite görülme sıklığı artmaktaydı.

Hastaların %85,1'inde tetikleyici faktör öyküsü saptandı. Erişkinlerde psikolojik stress; 18 yaş altı grupta ise enfeksiyonlar en sık tespit edilen tetikleyici faktörlerdi. Erişkin hastalarda COVID-19 enfeksiyonu (%6,22) ve COVID-19 aşı öyküsü (%19) pandemi etkisi altındaki bu zaman periyodunda sıklıkla tespit edilen tetikleyici faktördendi. Hastaların %24,2 'ü ise immunsupresif ilaç kullanmaktaydı. Cinsiyete göre tetikleyici faktör varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,334$ ); yaş ile tetikleyici faktör varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,009$ ). Yaş arttıkça tetikleyici faktör bildirilme sıklığı artmaktaydı (Tablo 2).

HZ hastalarında en sık gözlenen semptomlar sırasıyla batma ve karıncalanma hissi şeklinde tariflenen duyuşal değişiklikler (%78,2), halsizlik (%55,7), ağrı (%50,9), kaşıntı (%37), en nadir gözlenen semptom ise baş ağrısı idi (%25,6) (Şekil 1).



**Şekil 1:** Herpes Zoster hastalarında görülen semptomların dağılımı

HZ komplikasyonları hastaların %60,2 (174)'sinde izlendi. Bu komplikasyonlar arasında en sık postherpetik nevralji (PHN) (123, %42,6), ikinci sıklıkta postinflamatuar pigmentasyon değişiklikleri (PiPD) (12, %4,3) izlendi (Tablo 3). Çocuklarda komplikasyon olarak hiç PNH izlenmezken 4 hastada PiPD, 1 hastada atrofik skar oluşumu gözlemlendi.

**Tablo 1:** Herpes Zoster hastalarında izlenen sistemik ve dermatolojik komorbiditelerin dağılımı

	N(%)		N(%)
<b>Sistemik Komorbiditeler</b>	<b>197 (%69,2)</b>	<b>Dermatolojik Komorbiditeler</b>	<b>194 (%68,1)</b>
Kardiyosküler	33 (%11,4)	Psöriazis Vulgaris	7 (%2,4)
Hipertansiyon	18	Akne Vulgaris	12(%4,1)
İskemik Kalp Hastalığı	11	Rosasea	4 (%1,3)
Aritmi	4	Seboreik Dermatit	4 (%1,3)
<b>Endokrin</b>	<b>50 (%17,3)</b>	<b>Atopik/ Allerjik</b>	<b>47(%16,2)</b>
Diabetes Mellitus	32	Ürtiker/Anjiödem	19
Hipotroidi/Hipertroidi	12	Atopik Dermatit	16
Hiperparatroidi	3	Kronik Prurigo	11
Osteoporoz	3	Allerjik Kontakt Dermatit	2
<b>Romatolojik</b>	<b>24 (%8,3)</b>	<b>Otoimmün Deri Hastalıkları</b>	<b>18 (%6,2)</b>
Seronegatif Spondiloartropatiler	10	Vitiligo	12
Romatoid Artrit	6	Alopesi Areata	2
Ailevi Akdeniz Ateşi	3	Büllöz Pemfigoid	2
Behçet Hastalığı	2	Pemfigus Vulgaris	1
Sjögren	2	Dermatitis Herpetiformis	1
Sistemik Lupus Eritematosus	1		
<b>Gastrointestinal / Renal</b>	<b>8(%2,8)</b>	<b>Enfeksiyonlar</b>	<b>66 (%22,8)</b>
Chron/ Ülseratif Kolit	2	Fungal Enfeksiyonlar	40
Çölyak	2	Viral Enfeksiyonlar	13
Siroz	1	Paraziter Enfeksiyonlar	7
Kronik Böbrek Yetmezliği	3	Bakteriyel Enfeksiyonlar	6
<b>Pulmoner</b>	<b>7 (%2,4)</b>	<b>Premalign ve Malign Deri Tümörleri</b>	<b>32 (%11)</b>
Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı	3	Aktinik Keratoz,	22
Astım	3	Skuamoz Hücreli Karsinom	4
Sarkoidoz	1	Bazal Hücreli Karsinom	6
<b>Nörolojik</b>	<b>15 (%5,3)</b>	<b>Diğer</b>	<b>4 (%1,3)</b>
İnme	7	Granuloma Anulare	1
Parkinson ve Hareket Bozuklukları	4	Liken Planus	1
Multiple Sklerozis	3	Hidraadenitis Suppurativa	1
Myastenia Graves	1	Staz Dermatiti	1
<b>Neoplastik</b>	<b>35 (%12,1)</b>		
Kolorektal Kanser	8		
Meme Kanseri	7		
Mide Kanseri	5		
Akciğer Kanseri	5		
Multiple Myelom/ Lenfoma/ Lösemi	4		
Diğer	6		
<b>Solid Organ Transplantasyonu</b>	<b>4 (%1,4)</b>		
Primer İmmun Yetmezlik Sendromları	4 (%1,4)		
Yaygın Değişken İmmünyetmezlik	2		
Hiper IgE sendromu	1		
Selektif IgA eksikliği	1		
<b>Kronik Enfeksiyöz Hastalıklar</b>	<b>6(%2,1)</b>		
Hepatit B	4		
Hepatit C	1		
HIV	1		
<b>Diğer</b>	<b>11 (%3,8)</b>		

**Tablo 2:** Herpes Zoster hastalarında tetikleyici faktörlerin ve immunsupresif ilaç kullanım durumlarının dağılımı

		N (%)
Tetikleyici Faktörler		255 (%85,1)
	Psikolojik Stress	98 (%33,9)
	Travma, yanık, major ve minor cerrahi operasyon	38 (%13,1)
	Enfeksiyon	30 (%10,4)
	COVID-19	18
	Diğer	12
	Aşılama	67 (%23,2)
	COVID-19	55
	Diğer	12
	Sistemik Hastalıkların alevlenmesi	6 (%2,1)
	Son 2 ay içinde tanı alan malignansi	5 (%1,7)
İmmunsupresif ilaç kullanımı		70 (%24,2)
	Sistemik Kortikosteroid	12 (%4,2)
	Anti-proliferatif ajanlar	6(%2)
	Metotreksat	4
	Leflunomid	1
	Mikofenolat Mofetil	1
	Kalsinörin inhibitörleri	2 (%0,6)
	Siklosporin	2
	m-TOR inhibitörleri	3 (%1)
	Sirolimus	3
	Biyolojik Ajanlar	20 (%6,9)
	Anti-TNF	12
	Sekukinumab	2
	Ustekinumab	1
	Tosilizumab	1
	Abatacept	1
	Tofacitinib	1
	Rituximab	1
	Antineoplastik Ajanlar	27 (%9,3)

**Tablo 3:** Herpes zoster hastalarında komplikasyonların, konsültasyon akışlarının dağılımı

Komplikasyon	N (%)	Konsültasyon	N (%)
Postherpetik nevralji	123(%42,6)	Nöroloji	29(%10)
Postinflamatuvar pigmentasyon değişiklikleri	26(%9)	Dahiliye	26(%9)
Atrofik skar	12(%4,3)	Oftalmoloji	17(%5,9)
Keloid	2(%1)	Enfeksiyon Hastalıkları	7(%2,4)
Sekonder bakteriyel enfeksiyon	7(%2,4)	Otorinolaringoloji	6(%2,1)
Keratokonjonktivit	3(%1)	Pediyatri	3(%1)
Fasiyal Paralizi	1(%0,3)	Kardiyoloji	3(%1)
Toplam	174(%60,2)	Toplam	91(%31,5)

Cinsiyete göre komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,303$ ), yaş ile komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Yaş arttıkça komplikasyon sıklığı artmaktaydı. Aktif sigara içiciliği ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,875$ ). Sistemik komorbidite varlığı ( $p<0,001$ ), dermatolojik komorbidite varlığı ( $p<0,001$ ), immunsupresif ilaç kullanımı ( $p<0,001$ ), tespit edilmiş tetikleyici faktör varlığı ( $p<0,001$ ), diğer bölümlere konsültasyon ihtiyacı ( $p<0,001$ ) ve hospitalizasyon



ihtiyacı ( $p<0,001$ ) ile HZ komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. HZ semptomları ve komplikasyon varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında ise ağrı ( $p<0,001$ ), kaşıntı ( $p=0,002$ ), halsizlik ( $p=0,004$ ), baş ağrısı varlığı ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmışken, batma-karıncalanma hissinin varlığı ile komplikasyon varlığı arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı ( $p:0,984$ ).

Sistemik antiviral ajan başlanan 271 (%93,4) hastanın %47,8'sinde brivudin, %26,3'ünde valasiklovir, %15,6'sında asiklovir tercih edilmişti. İzlemleri sırasında 91(%31,5) hasta sistemik hastalıklarının kontrol altına alınması, tedavi düzenlenmesi ve komplikasyon yönetimi ihtiyaçları sebebiyle ilgili tıbbi birimlere konsulte edildi (Tablo 4). Hastaların %9(26)'u ise hospitalize edilerek tedavi edildi. Anamnezinde 4 yıl önce torakal yerleşimli HZ öyküsü bulunan, mevcut başvurusunda dissemine HZ tanısı ile hospitalize edilen ve sonrasında selülit gelişen hastanın yapılan incelemelerinde; hastaya yaygın değişken immün yetmezlik tanısı konulmuş, antiviral ve

antibakteriyel tedaviye ek olarak intravenöz immunglobülin replasman tedavisi başlanmıştır. Keratokonjunktivit ve periorbital selülit ile komplike olan fasiyal tutulumlu bir HZ hastası ise izlemindeki incelemelerde Multiple Myeloma tanısı almıştır. Atriyal fibrilasyon öyküsü, çarpıntı ve halsizlik şikayeti olan sakral tutulumlu HZ ile başvuran hastanın kardiyoloji bölümüne konsultasyonu sırasında konjestif kalp yetmezliği tespit edilip takipleri kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde yapılmıştır. Cinsiyete ve yaşa göre konsultasyon ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,373$ ,  $p=0,166$ ).

HZ komplikasyon gelişimi için risk faktörlerini belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde; sistemik komorbidite varlığı (95% GA: 0,251-0,905,  $p=0,023$ ), dermatolojik komorbidite varlığı (95% GA: 0,095-0,359,  $p=0,000$ ), immunsupresif ilaç kullanımı (95% GA: 0,007-0,395,  $p=0,004$ ), konsultasyon ihtiyacı varlığı (95% GA: 0,058-0,370,  $p=0,000$ )'nın HZ komplikasyon riskini artırdığı tespit edildi (Tablo 4).

**Tablo 4:** Komplikasyon gelişimini etkileyen faktörlerin logistic regresyon analizi

	OR*	%95 Güven Aralığı	P
Yaş artışı	0,995	0,978-1,012	0,544
Cinsiyet (Erkek -Ref**)	0,962	0,515-1,798	0,903
Sistemik komorbidite	0,476	0,251-0,905	0,023
Dermatolojik komorbidite	0,185	0,095-0,359	0,000
İmmunsupresif ilaç kullanımı	0,052	0,007-0,395	0,004
Tetikleyici faktör varlığı	0,481	0,205-1,127	0,092
Hospitalizasyon ihtiyacı	0,686	0,154-3,056	0,621
Konsultasyon ihtiyacı	0,147	0,058-0,370	0,000

\*: Odds Ratio \*\*: Referans Kategorisi

## Tartışma

Zoster yıllık insidansı dünya genelinde yapılan çalışmalarda 3-5/1000 saptanmıştır(14,15). Ülkemizde ise HZ insidansı dünya genelindeki sonuçlara benzer şekilde, Küçükçakır ve ark.'nın çalışmasında 5,6/1000; Özkol ve ark.'nın çalışmasında 4,3/1000 olarak saptanmıştır(16,17). COVID-19 döneminde dermatolojik hastalıkların değişimi inceleyen çalışmalarda HZ sıklığının bu dönemde arttığı ve diğer enfeksiyöz deri hastalıkları ile birlikte dermatoloji konsultasyonlarının önemli bir bölümünü oluşturduğu vurgulanmıştır (9,18-19). Literatürdeki verilerle uyumlu olarak ,bizim çalışmamızda da HZ tanısı alan 289 hastanın %52'si ilk olarak dermatoloji polikliniğine başvururken

%48'i en çok aile hekimliği olmak üzere diğer branşlar tarafından dermatoloji polikliniğimize konsulte edilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda kadın/erkek oranı ile ilgili farklılıklar mevcut olmakla birlikte genel görüş bizim çalışmamızla uyumlu olarak HZ'nin kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta izlendiği yönündedir (16,17,20). Her yaş grubunda izlenebilen HZ'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artma eğilimindedir. Amerika, Avrupa ve Asya'da HZ üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmaların incelendiği bir derlemede HZ insidansının 80 yaşındaki hastalarda, 60 yaşındaki hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu sonucuna varılmıştır(21). Yaş ilerledikçe hücrel immünitede meydana gelen değişikliklere ek olarak sekonder immünsupresyona sebep olabilecek komorbid hastalıkların da daha sık görülmesi

HZ'nin yaşla birlikte artışını açıklayan en önemli faktörler olarak gösterilmektedir (4,6). Bizim çalışmamızda da yaşla birlikte hem HZ sıklığı hem de komorbidite sıklığı artmaktadır. Bu komorbid hastalıkların bazılarının tedavisinde kullanılan immunsupresif ilaçların bu etkiyi daha da güçlendirdiği gözlenmiştir. Çalışmamızda literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu olarak HZ görülme sıklığı 65 yaşına kadar artmasına rağmen literatürden farklı olarak sonraki yaşlarda azalma eğilimindedir (20,22). Bu farklılık, COVID-19 pandemisi sırasında 65 yaş üstüne uygulanan sokağa çıkma yasağı nedeniyle HZ hastalarının hastaneye gelme sıklıklarının azalması ile açıklanabilir.

Çalışmamızdaki HZ hastalarının başvuru dönemleri incelendiğinde ilkbahar aylarında başvuran hasta sayısı ortalaması en fazla, kış aylarındakinin ise en az olduğu saptandı, fakat mevsimler arası bu sayısal farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Mart ayındaki başvuru oranının ise diğer tüm aylar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği dikkat çekiyordu. Literatürde HZ'nin mevsimlerle ilişkili olmayıp sporadik olarak yılın herhangi bir zamanında izlendiğine değinen çalışmalar olmakla birlikte, literatüre genellikle Ultraviyole (UV) etkisinin ve sıcaklık artışının en belirgin olduğu mart-eylül ayları arasındaki dönemde piklerin görüldüğü çalışmalar hakimdir (23). Literatürde, 48388 HZ hastası ile en geniş epidemiyolojik çalışma olan Toyama ve ark çalışmasında, hastalığın yaz mevsiminin ağustos ayında pik yaptığı bildirilmiştir (24). Bizim çalışmamızda ise Özkol ve ark çalışmasına benzer olarak en yoğun vaka Mart ayında gözlenmiştir (17). Viral reaktivasyon sendromu olan HZ sıklığındaki mevsimsel farklılıkların etkisi UV, sıcaklık değişimi ve enfeksiyöz hastalıkların yoğunluğu gibi tetikleyicilerle ilişkilendirilebilir (25). Uv'nin direk etkisine ek olarak; aşılarla karşı gelişen antikor yanıtları, gecikmiş tip hipersensitivite, deneysel enfeksiyonları takiben gelişen klinik yanıtlar gibi immün sistemin farklı basamaklarında oluşan mevsimsel değişimler bu farklılığının altında yatan sebeplerden bazıları olabilir (25).

Bizim çalışmamızda hastaların %85,1'inde tetikleyici faktör öyküsü saptandı. Literatürdeki veriler ile uyumlu olarak erişkinlerde psikolojik stress; 18 yaş altı grupta ise enfeksiyonlar en sık tespit edilen tetikleyici faktörlerdi. Erişkin hastalarda COVID-19 enfeksiyonu ve COVID-19 aşı öyküsü pandemi etkisi altındaki bu zaman periyodunda sıklıkla tespit edilen tetikleyici faktörler olarak çalışmamızda dikkat çekmekteydi. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 enfeksiyonu ve aşılarının oluşturduğu güçlü inflamatuvar yanıtların immün dengeyi değiştirmesi sonucunda latent VZV virüsünün hücrel immünite aracılı kontrolünün zorlaşabileceği ihtimali üzerinde durulmaktadır (9-11).

Tüm dünyada yapılan birçok çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık tutulumun torakal dermatomda olduğu bildirilmiştir (14-17,20-24). Bu sonuç COVID-19 pandemisi dönemini kapsayan çalışmalar için de benzer bulunmuştur (26). Çalışmamızda tutulan dermatom ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kalaycı'nın 16 yaş altı 64 HZ hastasını incelediği çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık torakal dermatom tutulumu izlendiği bildirilmiştir fakat Aktaş ve arkadaşlarının çalışmasında ise 10 yaş altında; servikal, sakral ve trigeminal dermatom tutulumu daha sık bildirilmiştir (27-28). Çocuk hastalarda tutulan dermatom ile yaş ilişkisini belirlemek için daha büyük hasta grupları ile kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki erişkin hastalarda ağrı semptomu ön plandayken bizim çalışmamızda sırasıyla batma ve karıncalanma hissi şeklinde tariflenen duyuşal değişiklikler (%78,2), ağrı hissinden(%50,9), daha sık olarak gözlendi (16,17). Çocuk yaş grubunda ise literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak en sık saptanan semptom kaşıntı olarak saptandı (17). Tüm yaş gruplarında ise en nadir gözlenen semptom başağrısı (%25,6) idi.

Çalışmamızda HZ hastalarının %69,2 'sinde komorbid hastalıklar; %24,2 'sinde immunsupresif ilaç kullanımı mevcuttu. Literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da HZ'ye en sık eşlik eden sistem komorbiditeleri diabetes en sık olmak üzere endokrin bozukluklar (%17,3); neoplastik hastalıklar (%12,1) ve kardiyovasküler hastalıklar (%11,4) idi (14,17). Donahue ve ark'nın 1075 HZ olgusunu incelediği çalışmada diabetes gibi sistemik hastalıkların, HIV gibi enfeksiyonların ve malignitelerin sebep olduğu immunsupresyon ile HZ arasındaki yakın ilişki vurgulanmıştır (29). Literatürde ilk olarak 1980'li yıllarda tartışılmaya başlayan malignite ve zoster ilişkisi günümüzde kesinlik kazanmıştır. Maligniteler ile zona arasındaki en yakın ilişki hematolojik maligniteler ve kolorektal kanser arasında bildirilmiştir (16, 29). Bütün bunlara ek olarak zona sonrası 1 yıl içinde herhangi bir kansere yakalanma riski %0,7-1,8 olarak bildirilmiştir(29). Bizim çalışmamızda da en sık kolorektal kanser ve meme kanseri olmak üzere hastaların %12,1 'inde neoplastik hastalıklar tespit edilmiştir. HZ lezyonları ile polikliniğimize yönlendirilen bir hasta multiple myeloma tanısı almıştır. Çalışmamızdaki 18 yaş altı hastalarda komorbidite olarak ailevi akdeniz ateşi, sistemik lupus eritematosus, glikojen depo hastalığı, Tip 1 DM, hiper IgE sendromu tespit ettik. Bazı çalışmalarda çocuk hasta grubunda sistemik hastalık bildirilmemiş olmasına



rağmen; çocukluk çağında daha sık görülen hastalıklar olan primer immun yetmezlikler, genetik ve metabolik hastalıklar, glomerulonefritler ve vaskülitik sendromlar, atopik hastalıklar; nöroblastom, Ewing's sarkomu gibi embroyogenik kökenli malignitelerin bildirildiği çok sayıda vaka raporu ve çalışma mevcuttur (24-29). Çalışmamızda hem sistemik ve dermatolojik komorbiditelerin sıklığının hem de immunsupresif ilaç kullanımının yaş ile birlikte arttığı tespit ettik. İleri yaştaki kişilere ek olarak, immunsupresyona sebep olabilecek sistemik komorbidite ve ilaç kullanım ihtiyacı olan bireylerin VZV için ülkemizde rutin olarak aşılınmaları tartışılabilir.

Çalışmamızda hastaların %31,5'i, sistemik hastalıklarının kontrol altına alınması, tedavi düzenlenmesi ve komplikasyon yönetimi ihtiyaçları sebebiyle ilgili tıbbi birimlere konsulte edilirken % 9'u ise hospitalize edilerek tedavi edildi. Tekrarlayan zoster anamnezi bulunan ve selülit ile komplike olarak hospitalize edilen bir hastada yaygın değişken immün yetmezlik, keratokonjunktivit ve periorbital selülit ile komplike olan fasiyal tutulumlu bir hastada ise Multiple Myeloma teşhis edilmiştir. Biz de bu vakalar ile HZ'nin altta yatan occult bir immunsupresyonu ortaya çıkaran bir belirti gibi değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz. Çalışmamızda cinsiyete ve yaşa göre hospitalizasyon ve konsültasyon ihtiyacı arasında fark saptanmazken birçok çalışmada yaş artışının hospitalizasyon riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (22, 26-29). Bizim çalışmamızda COVID-19 pandemisinin de etkisi ile hospitalizasyonun yaştan bağımsız olarak klinik olarak daha ağır, seçili vakalarda tercih edilmesinin bu etkiyi yarattığı görüşündeyiz.

Postherpetik nevralji (PNH) gelişen hastaların oranı PHN' nin tanımına göre değişebilmekle beraber % 9-34 arasında bildirilmektedir (20-24). Çalışmamızda PNH oranı (%42,6) , literatürdeki birçok çalışmaya göre daha yüksek saptanmıştır (23,24).Bu durumun hastaların pandemi nedeniyle erken tedavi alamaması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde, antiviral tedavinin erken dönemde başlanmasının lezyonların iyileşmesini hızlandırdığı, hastalığın şiddetini ve bazı komplikasyonları azalttığı vurgulanmıştır (21,23).

#### **Kısıtlılıkları**

Çalışmamızın retrospektif olarak 2 yıllık kayıtlara dayalı olması sebebiyle erişkin hastalara dair yeterli örneklem büyüklüğü genişti fakat 18 yaş altı hasta popülasyonumuz kısıtlıydı. Bu dönemde HZ ile başvuran her hastanın COVID-19 enfeksiyonu durumunun mikrobiyolojik olarak incelenmemiş olması sebebiyle asemptomatik vakaların gözden kaçmış

olma ihtimali vardır. Hastaların VZV aşılama durumu da değerlendirilemediği için HZ komplikasyon gelişimi ile VZV aşı ilişkisi incelenememiştir.

#### **Sonuç**

Sonuç olarak toplumun HZ hastalığı hakkında bilgilendirilmesi, riskli grupların aşılınması, zamanında başvuru, uygun tedavinin erken dönemde düzenlenmesi, gerekli hallerde hospitalizasyon ve yakın takip ile komplikasyonların yaratacağı morbidite ve mortalitenin belirgin ölçüde azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız, COVID-19 pandemisi etkisi altındaki yıllarda Denizli ilinde takip ettiğimiz HZ hastalarına dair klinik ve epidemiyolojik verileri ve HZ komplikasyonları ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeye yöneliktir. Bu tür çalışmaların artmasının ve ülkemizin de yer aldığı çok uluslu, çok merkezli, geniş popülasyonu kapsayan epidemiyolojik çalışmaların yapılmasının, HZ ile ilgili komplikasyonların daha iyi anlaşılmasını sağlayarak , hastalık ile ilgili uygulamaların iyileştirilmesine katkıda bulunacağına inanıyoruz.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### **Etik Kurul Onayı**

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alınmıştır (Tarih:18.10.2022 Sayı: E-60116787-020-278878). Çalışma Helsinki bildirgesi prensiplerine uygun bir şekilde yürütülmüştür.

#### **Bilgilendirilmiş Onam**

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### **Finansman**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### **Verilerin Ulaşılabilirliği**

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

#### **Yazar Katkıları**

I.G.İ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

Ş.G: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Validasyon; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi.

## Kaynaklar

1. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* 2013;81(10):928-30. PMID: 23999562
2. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(3 Suppl):21-6. PMID: 20192714
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. PMID: 23574765
4. 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. PMID: 29516900
5. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG, Labetoulle M, Michel JP, Naldi L, Sanmanti LS, Weinke T. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015 Jul;3(4):109-20. PMID: 26478818
6. Weinberg JM. Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(6 SUPPL.): 130-5. PMID: 18021864
7. Bollea-Garlatti ML, Bollea-Garlatti LA, Vacas AS, Torre AC, Kowalczyk AM, Galimberti RL, Ferreyro BL. Clinical Characteristics and Outcomes in a Population With Disseminated Herpes Zoster: A Retrospective Cohort Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Mar;108(2):145-152. PMID: 27938930
8. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004 Jan;4(1):26-33. PMID: 14720565
9. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13666. PMID: 32447801
10. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al.: Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol*. 2022 Jan;186(1):142-152. PMID: 34254291
11. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, Kutlu O, Dursun R, Patil A, Lotti T, Goldust M, Vestita M. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Jan;21(1):4-12. PMID: 34791757
12. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S429-S442. PMID: 34590136
13. Goksin S, Imren IG, Cenk H, Kacar N, Duygulu S. The Effects of Changing Lifestyle and Daily Behaviours in the First Months of COVID-19 Outbreak on Dermatological Diseases: Retrospective Cross-Sectional Observational Study. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*. 2022;32(1):47-55
14. Lin YH, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, Lu CY, Shao PL, Chang LY; Varicella-Zoster Working Group; Advisory Committee on Immunization Practices, Taiwan. Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine*. 2010; Feb 3;28(5):1217-20. PMID: 19944790
15. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos LL, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2001; Oct;127(2):305-14. PMID: 11693508
16. K  k  k  k  r O, Alia  ao  lu C, Turan H, Yanik ME, G  rlevik Z, Acer E, Albayrak H, G  nen İ. Retrospective evaluation of patients with herpes zoster followed up in our department between 1999-2010. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2012; 46(4): 186-190
17.   zkol HU, Bilgili SG, Karada   AS, Altun F,   alka   . T  rkiye'nin do  usundaki Herpes Zoster tanılı 115 hastanın klinik ve demografik   zelliklerinin de  erlendirilmesi. *Turk J Dermatol*. 2013; 7: 201-5.
18. Kutlu   , Metin A. Relative changes in the pattern of diseases presenting in dermatology outpatient clinic in the era of the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther*. 2020;Nov;33(6):e14096.
19. Demirel   g  t N, Tabak GH, G  lseren D, Yalıcı-Arma  an B, Akdo  an N, Do  an S, El  in G, Karaduman A, Ersoy Evans S. The effect of the COVID-19 pandemic on dermatology consultation requests from adult and paediatric emergency departments. *Int J Clin Pract*. 2021;Dec;75(12):e14906. PMID: 34553467
20. 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. PMID: 25469074
21. 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. PMID: 24916088
22. Hayran Y, Akpınar   , Yal  ın B. Herpes Zoster Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar   zelliklerinin De  erlendirilmesi. *Ankara E  itim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2020; 53(Ek Sayı 1): 33-40.
23. 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. PMID: 29554872

24. Toyama N, Shiraki K; Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. J Med Virol. 2009; Dec;81(12):2053-8. PMID: 19856466
25. Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. Proc Biol Sci. 2006; Oct 7;273(1600):2541-50. PMID: 16959647
26. Atsü AN , Oruc Adalı G , Caf N , Türkoğlu Z. Evaluation of Demographic and Clinical Data of Herpes Zoster Patients Admitted To Tertiary Referral Dermatology Clinic During COVID-19 Pandemic. Dicle Tıp Dergisi. 2022; 49(1): 111-118
27. Kalaycı B. Çocukluk çağı herpes zosterde predispozan faktörler ve klinik özellikler: retrospektif bir çalışma. Ege Tıp Dergisi. 2022; 61(3): 417 - 424.
28. Aktaş H, Erdal SA, Güvenç U. Herpes Zoster in children: Evaluation of the sixty cases. Dermatologic Therapy. 2021; 32(6):e13087. PMID: 31515892
29. Schimdt SA, Mor A, Schonheyder HC, Dekkers OM, Cronin-Fenton D: Herpes zoster as a marker of occult cancer: A systematic review and meta-analysis. J Infect 2017; 74(3):215-235. PMID: 27845154