



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**1999-2010 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE TAKİP  
EDİLEN HERPES ZOSTER VAKALARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. OĞUZ KÜÇÜKÇAKIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2011





**T.C.**  
**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**1999-2010 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE TAKİP  
EDİLEN ZONA ZOSTER VAKALARININ RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. OĞUZ KÜÇÜKÇAKIR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**“Danışman: Doç. Dr. CİHANGİR ALİAĞAOĞLU”**

**DÜZCE-2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde ve çalışmalarımnda katkılarından dolayı çok değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Kavak'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Eğitimime katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Cihangir Aliağaoğlu'na ve bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin yapım aşamasında büyük emeği geçen, saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan Turan'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Mehmet Emin Yanık'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalışmaktan onur duyduğum ve benden yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr Sema Gözübüyük, Dr. Hülya Albayrak, Dr. Serdar Cenk Güvenç, Dr. Mehmet Emin Yanık, Dr. Zehra Gürlevik ve Dr. Ersoy Acer'e çalışma arkadaşlığından öte dostlukları için de çok teşekkür ederim.

Desteklerini benden hiç esirgemeyen sevgili eşime, canım oğluma, anneme, babama, kardeşlerime ve kayınvalideme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Oğuz Küçükçakır

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz .....	i
Özet .....	iii
İngilizce Özet .....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	v
1. Giriş ve Amaç .....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2.Epidemiyoloji .....	2
2.3. Etyoloji ve patogenez .....	2
2.4. Klinik bulgular.....	3
2.5.Postherpetik Nevralji.....	6
2.7. Histopatoloji.....	7
2.8. Tedavi.....	7
2.9. Prognoz.....	10
3. Gereç ve Yöntem.....	12
4. Bulgular .....	13
4.1. Çalışma Grubun Tanımlayıcı Özellikleri.....	13
4.2. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri.....	16
4.3. Çalışma Grubunun Tedavilerine İlişkin Özellikleri.....	21
5. Tartışma .....	23
6. Sonuçlar .....	31
7. Kaynaklar.....	33
8. Ekler .....	39

## ÖZET

### 1999-2010 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN HERPES ZOSTER VAKALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Herpes zoster, duysal sinir arka kök ganglionlarına yerleşen suçiçeği virüsünün hayatın ileri dönemlerinde reaktivasyonu ile ortaya çıkan kutanöz bir dermatozdur. Çalışmamızın amacı bölgemizde görülen herpes zoster olgularının klinik ve demografik özelliklerini ortaya koymaktır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde Ocak 1999-Aralık 2010 tarihleri arasında herpes zoster tanısı konulan 312 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada kliniğimize başvuran tüm hastaların % 0,006'sının herpes zoster hastası olduğu gözlenmiştir. Hastaların yaşı 7 ay ile 87 yaş arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 49,6 olup ortanca değeri 53 idi. Çalışmamızda herpes zoster'in kadınlarda ve erkeklerde görülme oranı neredeyse eşit (157/155) bulundu ayrıca Ocak ve Ağustos aylarında başvuru sayısı daha fazla idi.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda herpes zoster hastalarında cinsiyet farklılığının olmaması, her iki cinste de yaşla birlikte artış görülmesi, yaz ve sonbahar aylarında herpes zoster sıklığında artış olması, en sık torakal tutulumun olması gibi literatür ile benzer; vücudun sağ yarısında daha fazla saptanması, eşlik eden malinite oranının düşük olması, post herpetik nevraljili hastaların ortalama yaşının daha düşük olması, sekonder enfeksiyon oranının yüksek olması, herpes zoster oftalmikus hastalarının hiçbirinde oküler komplikasyon gözlenmemesi gibi genel literatür verilerinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Demografik ve klinik özelliklerin tam olarak belirlenmesi, mevsimsel faktörlerin hastalık üzerine olan etkilerinin tam olarak saptanabilmesi için benzer çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Demografik özellikler, herpes zoster

## **ABSTRACT**

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE PATIENTS WITH HERPES ZOSTER FOLLOWED IN OUR CLINIC FOR BETWEEN 1999 AND 2010 YEARS.

**Aim:** Herpes zoster, or shingles, is a cutaneous disease caused by the reactivation of latent varicella-zoster virus (VZV) dormant in cranial nerve or dorsal root ganglia. The aim of this study was to investigate clinical and demographic characteristics of Herpes zoster.

**Methods:** We reviewed the records of 312 patients with herpes zoster who were followed up in Düzce Medical Faculty Dermatology Department between January 1999 and December 2010 retrospectively.

**Results:** Herpes zoster patients comprised 0.0056 percent of all patients who attended the clinic during the study period. Their ages ranged from 7 month to 87 years and the mean age was 49,6 with the median age of 53. Frequency of Herpes zoster in man and woman patients was found nearly equal (155/157). In January and December, more patients attended our clinic for Herpes zoster.

**Discussion and Conclusion:** Similar to the literature in our study, gender differences were not detected in patients with herpes zoster, showed an increase with age in both sexes, increase in the incidence of herpes zoster was found in summer and autumn months and the most frequently observed in thoracic involvement. Unlike the literature, the right half of the body's involvement was more, low rate of malignancy was found, post-herpetic neuralgia patients' mean age was lower, secondary infection rate was higher and none of the ocular complications were observed in patients with herpes zoster ophthalmicus. Similar studies need to be observed for the complete description of demographic and clinical characteristics and more accurate observation of the effects of seasonal factors on disease.

**Keywords:** Demographic characteristics, herpes zoster

## **SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

VZV: Variselle zoster virüs

HSV: Herpes simpleks virüs

RHS: Rumsey Hunt Sendromu

IV: İntravenöz

IM: İntramuskuler

FDA: Food and Drug Administration

PHN: Postherpetik nevralsi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

MWU: Mann-Whitney U

ABD: Amerika Birleşik Devletleri



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Herpes zoster, varisella zoster virüsün neden olduğu su çiçeği enfeksiyonundan sonra virüslerin duysal sinir arka kök ganglionlarında saklı kalması ve hayatın ilerleyen dönemlerinde direncin düşmesine paralel virüs reaktivasyonu ile karakterize, dermatomal yerleşimli, ağrılı veziküler bir dermatozdur.<sup>1-2</sup> Genel yıllık insidansı 1.5-3.0/1000'in altında olmakla birlikte, 75 yaş üzerinde bu oran 10/1000'in üzerine çıkmaktadır. Yirmi yaş altı olgu sayısı % 10'un altındadır. Yaşam boyunca hastalığı geçirme riski yaklaşık olarak % 10 ila 20'dir.<sup>3-4</sup> Güneş yanığı, stres, ateş, spinal korda fiziksel travma, radyoterapi, immünsupresif ilaç kullanımı, kanser, lösemi, HIV enfeksiyonu, frontal sinüzit, Hodgkin hastalığı, ağır metal zehirlenmeleri ve varisella virusu ile tekrar karşılaşma hastalığı tetikleyici faktörler arasındadır. Tek taraflı, orta hattı geçmeyen ve lineer yerleşimli lezyonlar sıklıkla bir veya birkaç dermatoma yerleşir. En sık tutulan dermatomal alanlar sırasıyla torasik bölge (% 55), kranyal bölge (% 20, en sık trigeminal sinir tutulumu) , lomber bölge (% 15) ve sakral bölge (% 5)'dir.<sup>4</sup>

Bu çalışmamızda Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı Polikliniğinde Ocak 1999- Aralık 2010 tarihleri arasında klinik olarak herpes zoster tanısı konulan hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalığın görülme sıklığı, görülme yaşı, cinsiyet dağılımı, mevsimlerle ilişkisi, klinik özellikleri, eşlik eden malignite varlığı, komplikasyonları, tedavi yöntemleri, hospitalizasyon oranları, Türkiye ve dünyadaki diğer epidemiyolojik çalışmalardan benzerlik ve farklılıklarının saptanması planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Variselle zoster virus (VZV), alfa herpesvirüslerin varisellavirus grubuna ait bir virustur. Bu virusun neden olduğu primer infeksiyon varisella (suçiçeği)'dir. Herpes zoster yaşamın ilerleyen dönemlerinde, varisella sonrasında arka kök ganglionlarına yerleşen virusun reaktivasyonu sonucu, latent kaldığı ganglionun innerve ettiği dermatom bölgesinde veziküler lezyonlarla ortaya çıkar.<sup>5</sup>

### 2.2. Epidemiyoloji

Herpes zoster başlıca erişkinleri (özellikle yaşlı ve immünesüpresif) etkileyen bir hastalıktır.<sup>6</sup> Tüm ırklarda görülebilir ve her iki cinsiyeti eşit olarak etkiler.<sup>7-8-3</sup> Herpes zoster gelişiminde anahtar rol oynayan faktör ileri yaştır.<sup>9</sup> Yıllık insidansı 1.5-3.0/1000'in altında, yaşı 75'in üzerinde olan kişilerde ise 10/1000'in üzerindedir. Olguların % 10'undan azı 20 yaşın altındadır. Yaşam boyunca hastalığı geçirme riski yaklaşık olarak % 10-20'dir.<sup>3-4</sup> Yaşla birlikte artış, virusa karşı hücresel bağışıklığın azalması nedeniyle olmaktadır.<sup>5-10</sup> İmmünesüpresyon (özellikle hematolojik maligniteler ve HIV infeksiyonu), herpes zoster riskinde önemli ölçüde artışa neden olur. İmmünesüprese kişilerde herpes zoster insidansı 20-100 kat artmıştır. Hastalığın şiddeti ve nüksetme ihtimali de artmıştır. HIV ile infekte kişilerde yıllık insidans 30/1000 veya yıllık risk % 3'tür.<sup>3-9</sup> Çocukluk çağında nadir olarak görülür. Dokuz yaşından küçük çocuklarda insidansı 0.74/1000 olarak bildirilmiştir.<sup>11</sup> Gebeliğin son trimesterinde varisella infeksiyonu geçiren annelerin çocuklarında bir yaşına kadar; bir yaşından önce varisella infeksiyonu geçiren çocuklarda 10 yaşına kadar zoster görülmesi muhtemeldir.<sup>12</sup>

### 2.3. Etyoloji ve Patogenez

Primer varisella infeksiyonunun seyri sırasında VZV deri ve mukozalardaki lezyonlardan duysal sinir sonlanmalarına yayılım gösterir. Buradan sinir lifleri yoluyla arka kök ganglionlarına ulaşarak latent hale geçer. Daha sonra muhtemelen virusa karşı hücrel immünitenin azalması (özellikle viral antijenlere karşı T hücre proliferasyon cevabında azalmaya bağlı), virusun reaktif olarak hastalık tablosunun oluşturmasına neden olur.<sup>13</sup> Reaktivasyondan sonra VZV bulunduğu duysal ganglionda replikasyona uğrayarak aktif ganglionite yol açar. İnflamatuvar yanıt ve nöronlarda meydana gelen nekroz şiddetli ağrıya neden olur.<sup>14</sup>

Hastalığı tetikleyici faktörler arasında güneş yanığı, stres, ateş, spinal korda fiziksel travma, radyoterapi, immünoşüpresif ilaç kullanımı, kanser, lösemi, HIV infeksiyonu, frontal sinüzit, Hodgkin hastalığı, ağır metal zehirlenmeleri ve varisella virusu ile tekrar karşılaşma bulunur. Herpes Zoster çocukluk çağında görüldüğünde altta yatan daha ciddi bir durumun ( İmmün yetmezlik, Hodgkin hastalığı, lenfoma, lösemi, lenforetiküler maligniteler veya diğer neoplazmlar gibi) işaretli olabilir. Bununla birlikte çocukluk çağındaki herpes zoster olgularının çoğu diğer açılardan sağlıklı çocuklardır. Pediyatrik herpes zoster olgularının sadece % 3'ünde malignite saptanmış ve bu olgularda kanser riskinin artmadığı bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Herpes Zoster sırasında viremi gerçekleşmediği için solunum yolu ile virusun yayılımı söz konusu değildir. Ancak deri lezyonlarında virus bulunduğu için, veziküllerle temas eden önceden hastalığı geçirmemiş veya aşılammış duyarlı kişilerde varisellaya neden olabilir.<sup>15</sup>

### 2.4. Klinik Bulgular

Herpes zosterin ilk semptomları tutulan dermatomda ağrı ve parestezidir. Erişkinlerde döküntünün ortaya çıkmasından önceki bir haftalık sürede ağrı olabilirken çocuklarda prodromal dönem nadirdir. Semptomlar sıklıkla erüpsiyon başlamadan birkaç gün önce olur ve yüzeysel kaşıntı, karıncalanma, yanma hissi, şiddetli, derin, can sıkıcı keskin ağrı şeklinde olabilir. Semptomlar sürekli veya aralıklı olabilir. Sıklıkla tutulan dermatomda hassasiyet ve hiperestezi eşlik eder. Ağrı ile erüpsiyonun başlaması arasındaki ortalama süre trigeminal herpes zosterde

1.4 gün ve torasik hastalıkta ise 3.2 gündür. Sıklıkla çocuklarda ve nadiren erişkinlerde erüpsiyon, herpes zoster atağının ilk belirtisidir. Hastaların yaklaşık % 5'inde (genellikle çocuklarda, döküntüden bir iki gün önce) bünyesel semptomlar (baş ağrısı, keyifsizlik ve ateş) olur. Etkilenen alanı drene eden lenf nodülleri hassastır ve boyutları büyümüştür.<sup>3-12-16</sup>

Lezyonlar sıklıkla bir veya birkaç dermatomda, tek taraflı, orta hattı geçmeyen ve lineer yerleşim gösterir şekildedir.<sup>6</sup> Yüzde trigeminal sinirin oftalmik dalı ve orta torasik bölge ile üst lomber dermatomlar arası (T3-L2) en sık yerleştiği alanlar olmakla birlikte herhangi bir dermatom da tutulabilir.<sup>14</sup> En sık tutulan alanlar sırasıyla torasik bölge (% 55), kranyal (% 20, en sık trigeminal sinir tutulumu) , lomber bölge (% 15) ve sakral bölge (% 5)'dir.<sup>4</sup> Yaşlı hastalarda oftalmik zoster sıklığı nispeten artar. Nadiren erüpsiyon bilateral olabilir.<sup>16</sup>

Döküntü eritemli makül ve papüller şeklinde başlar. 12-24 saat içinde veziküller gelişir, bu lezyonlar üç dört günde püstüllere dönüşür. Yedi ile onuncu günler arasında da krutlar ortaya çıkar. Genellikle bölgesel lenfadenopati bulunur. Herpes zosterde lezyonlar genellikle primer varisella infeksiyonu lezyonlarının en yoğun olduğu bölgede ortaya çıkar.<sup>9</sup>

Hastalığın toplam süresinin bağlı olduğu faktörler, hastanın yaşı, döküntünün şiddeti ve altta yatan immünsüpresyonun bulunup bulunmamasıdır. Genç hastalarda toplam süre iki üç hafta iken, yaşlı hastalarda kutanöz herpes zoster lezyonlarının iyileşmesi için altı hafta veya daha uzun bir süre gerekebilir.<sup>4</sup> Nekrotizan inflamasyon veya sekonder infeksiyon olmuşsa iyileşme sikatris bırakarak gerçekleşir. Varioliform sikatrisler ömür boyu kalır.<sup>17</sup> Skatris gelişimi yaşlı hastalarda ve immünsuprese hastalarda daha sıktır. Lezyonlar hemorajik, nekrotik veya büllöz olabilir. Nadir olarak hastanın deri lezyonu bulunmadan sadece ağrısı olabilir (Zoster sine herpete).<sup>4</sup>

Ağrı ve döküntü, yaşlılarda ve immün yetmezlikli hastalarda genellikle daha şiddetlidir. İmmünitesi iyi olan çocuklar ve genç erişkinlerde ise döküntü daha hızlı iyileşmeye eğilimlidir ve krutların ortadan kalkmasıyla nevrалji de iyileşir.<sup>14</sup>

Etkilenen dermatomun dışında 20'den fazla lezyonun bulunması, dissemine herpes zoster olarak tanımlanır. Özellikle lenforetiküler malignite veya HIV'li hastalar olmak üzere, başlıca yaşlı ve düşükün kişilerde görülür. VZV'e karşı serum antikor seviyelerindeki düşüklük, hastalığın disseminasyonuna yol açan çok önemli bir risk faktörüdür. Dermatomal lezyonlar bazen hemorajik veya gangrenöz olabilir. Dissemine herpes zoster seyrinde akciğerler ve santral sinir sisteminde visseral disseminasyon olabilir. Dissemine herpes zosterde dikkatli değerlendirme ve sistemik antiviral tedavi gerekir.<sup>4</sup>

Oftalmik herpes zosterde beşinci kranyal sinirin oftalmik dalı tutulur. Nazosilyer dalın dış bölümü tutulursa, burun yan tarafı ve ucunda veziküller olur (Hutchinson işareti). Bu tutulum olmadığında göz tutulum riski % 34 iken, tutulum varlığında % 76'ya yükselir. Göz kapağı kenarında veziküller bulunması daima göz tutulması ile birlikte. Oftalmik herpes zoster bulunan her hasta oftalmolog tarafından görülmelidir. Göz tutulumunun en sık formları üveit (% 92) ve keratit (% 50)'tir. Daha nadir, fakat daha şiddetli komplikasyonlar arasında glokom, optik nörit, ensefalit, hemipleji ve akut retinal nekroz bulunur. Oftalmik herpes zosterli hastalarda etkili antiviral tedavi ile bu komplikasyonlar % 50'den, % 20-30'lara geriler. Deri lezyonlarından farklı olarak, herpes zosterin oküler lezyonları ve bunların komplikasyonları tekrar etme eğilimindedir.<sup>4</sup>

Herpes zoster, kutanöz (bakteriyel süperinfeksiyon, sikatrisleşme, sellülit, zoster gangrenozum, septisemi, kutanöz VZV disseminasyonu), visseral (özofajit, gastrit, kolit, sistit, perikardit, plörit, peritonit, visseral VZV disseminasyonu, pnömoni, hepatit, miyokardit, perikardit, artrit), nörolojik (postherpetik nevralsi, meningoensefalit, transvers miyelit, periferik motor veya otonomik sinir felci, diyafragma paralizisi, kranyal sinir felci, duyu kaybı, granülomatöz serebral anjiit, sağırılık) ve oküler (keratit, sklerit, üveit, koryoretinit, iridosiklit, optik nöropati, ptozis, midriyazis, gözkapağı skatrisi, sekonder glokom, akut retinal nekroz gibi) komplikasyonlara yol açabilir.<sup>3</sup>

## 2.5. Postherpetik nevralji

Ağrı, herpes zosterin en önemli semptomudur.<sup>3</sup> Elli yaşın üzerindeki hastalarda % 84 oranında döküntü öncesinde ve % 89 oranında da döküntü ile birlikte ağrı bulunur. Ağrıyı sınıflandırmak için çeşitli terminolojiler kullanılır. En basit yaklaşım herpes zoster öncesi ve sonrasında olan tüm ağrıları 'zostere bağlı ağrı' olarak isimlendirilmektedir. Diğer bir sınıflandırma sisteminde akut ağrı (ilk 30 günde), subakut ağrı (30-120 günde) ve kronik ağrı (120 günden sonra) olarak ayrılır.<sup>4</sup>

Herpes zostere bağlı ağrıya neden olan iki farklı mekanizma sunulmuştur: duyarlanma ve deafferentasyon. Nöroseptörler (ağrıyı ileten duysal sinirler) hasarı takiben duyarlanarak, sürekli deşarj ve hipereksitabiliteye yol açar (periferik duyarlanma). Afferent uyarılara karşı nöroseptörlerin uzamış deşarjı, dorsal boynuz nöronlarının algıladığı alanda genişleme (santral sensitizasyon) yaparak allodini ve hiperaljeziye yol açar. Ek olarak, nöral destruksiyon, deafferente merkezi nöronlarda sürekli ağrı üreten spontan aktiviteye neden olur. Mekanoreseptörlerin spinal uçları, daha önceden C-fibrilleri tarafından meşgul edilen reseptörlerle ilişkiye geçebilir, bu da hiperaljeziye ve allodiniye yol açar. Komşu nöronlar üzerinde inhibitör etkiye sahip olan dorsal boynuz nöronlarının fonksiyon kaybı veya ölümü, spinal kord boyunca iletilmekte olan aktivitenin artışına katkıda bulunur. Merkezi duyarlanma başlangıçta geçicidir (kendi kendini sınırlar), fakat kalıcı da olabilir.<sup>4</sup> Herpes zostere bağlı üç temel tip ağrı tanımlanmıştır: Spontan, sürekli, tekdüze, genellikle yanıcı ve derin ağrı; spontan, aralıklı, zonklayıcı, keskin (nörotik) ağrı; tetikleyici ağrı (genellikle allodini (hafifçe dokunmatik gibi normalde ağrısız uyarılarla ağrı oluşması) veya hiperaljezi (normalde hafif ağrıya yol açan uyarının şiddetli ağrıya yol açması)). Akut herpes zoster ağrısı ile deri lezyonları iyileştikten sonra devam eden ağrının karakter ve niteliği aynıdır.<sup>4</sup> Ağrının kalıcı olma eğilimi hastanın yaşına bağlıdır. Kırk yaşın altındaki kişilerin sadece % 2'sinde ağrı bir aydan uzun sürelidir. Altmış yaşın üzerindeki kişilerde %50 ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde % 75 oranında bir ayı aşan ağrı bulunur. Yetmiş yaşın üzerinde % 25 oranında 3 aya kadar ve % 10 oranında 1 yıla kadar süren ağrı bulunur. Bir yıldan uzun süren şiddetli ağrı nadirdir. Fakat 60 yaşın üzerindeki kişilerde bir yıla kadar % 8 hafif ağrı ve % 2 orta düzeyde ağrı olur.<sup>4</sup> Postherpetik nevralji için diğer risk

faktörleri prodromal ağrının bulunması, akut fazda şiddetli ağrı olması ve oftalmik herpes zosterdir.<sup>3</sup>

## 2.6. Histopatoloji

Varisella ve herpes zosterin kutanöz lezyonları histolojik olarak ayırt edilemez ve herpes zosterin neden olduklarına benzerdir.<sup>3</sup> Herpes simpleks olgularındaki gibi, zosterdeki veziküller de intraepidermaldir. Vezikül içinde ve sınırında büyük, balon hücreler olarak adlandırılan şişmiş hücreler (spinöz tabakadaki dejenere hücreler) bulunur.<sup>3</sup> İnfeksiyonun başında nukleustaki inklüzyon cisimcikleri homojen ve ılımlı düzeyde bazofiliktir ve genellikle nukleusu doldurur. Fakat hızlıca klasik, keskin sınırlı, asidofilik inklüzyon cisimcikleri gelişir. Asidofilik inklüzyon cisimcikleri, herpes simplekste vezikül epitelindeki hücrelerin nukleuslarında görülenler gibidir. Multinükleer keratinositler, nükleer silikleşme ve nükleoplazmada periferik yoğunlaşma karakteristiktir ve HSV veya VZV infeksiyonunu teyit eder. Vezikül çevresinde belirgin intersellüler ve intrasellüler ödem bulunur. Dermisin üst kısmında vasküler dilatasyon, ödem ve perivasküler lenfosit vepolimorfonükleer lökosit infiltrasyonu bulunur. Atipik lenfositler bulunabilir. Arka Kök ganglionunda ve etkilenen sinirin dorsal sinir kökleri içinde inflamatuvar ve dejeneratif değişiklikler de kaydedilmiştir.<sup>4</sup>

## 2.7. Tedavi

Orta yaşlı ve yaşlı hastaların fiziksel aktiviteleri kısıtlanmalı ve hatta birkaç gün yatak istirahati uygulanmalıdır. Nevraljinin önlenmesinde yatak istirahati son derece önemlidir. Daha genç hastalarda genellikle alışılmış aktivitelerini sürdürebilir. Elektrikli ısıtıcı ped veya sıcak su torbası uygulaması gibi lokal sıcak uygulamaları tavsiye edilir. Elle veya abdominal sargı ile basit, lokal basınç uygulaması sıklıkla çok rahatlama sağlar.<sup>4</sup> Açık lezyonlarda, ağrı ve kaşıntının azaltılması amacıyla kalamın içeren losyonlar kullanılabilir.<sup>18</sup>

Herpes zosterde uygulanan bir antiviral tedavi, deri lezyonlarının daha hızlı iyileşmesini ve daha önemli olarak zostere bağlı ağrının süresinin kısılmasını

sağlar.<sup>4-14-19-20</sup> Normal ve immünsuprese hastalarda, akut herpes zosterin erken tedavisinde asiklovirin etkinliğini kanıtlanmıştır. Asiklovir virusun veziküllerden temizlenme oranını hızlandırır, visseral ve progresif kutanöz disseminasyon insidansını belirgin olarak azaltır.<sup>3</sup>

İmmün direnci iyi olan hastalarda antiviral tedavi 50 yaşın üzerinde olanlar ve dirençli ağrı açısından yüksek risk grubunda olanlarla sınırlandırılmalıdır. Tüm immünsuprese olgular (disseminasyon ve herpes zostere bağlı komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle), çok ağrılı ve şiddetli seyreden herpes zoster olguları, oftalmik herpes zoster olguları, Ramsay-Hunt sendromu (RHS) ve motor sinir tutulumu olan hastalarda antiviral tedavi gereklidir. En ciddi olgular olan oftalmik ve dissemine herpes zoster olgularında intravenöz tedavi düşünülmelidir. Tanı konulur konulmaz (tercihen ilk üç dört gün içinde) antiviral tedaviye hemen başlanmalıdır. İmmün direnci iyi olan hastalarda bu süreden sonra başlanan tedavinin etkinliği bilinmemektedir.<sup>4</sup> Asiklovir ( 10 mg/kg veya 500 mg/m<sup>2</sup>, Intravenöz(IV), günde üç kez, beş gün) virüs saçılma ve yeni vezikül oluşum süresinde kısalma, iyileşmede hızlanma ve hastalığın akut fazındaki ağrı süresinde kısalma sağlar. Postherpetik nevralji insidansı üzerine etkisi bulunmaz. Bu yüzden komplike olmayan, normal herpes zoster hastalarının tedavisinde intravenöz asiklovir kullanımı açık bir avantaj sağlamaz.<sup>3</sup>

Valasiklovir (1000mg) ve famsiklovir (500mg), günde üç kez, brivudin (125mg) ise günde bir kez verilebilir. Bu ajanlar muhtemelen daha iyi emilim ve daha yüksek kan seviyesine ulaşarak, asiklovir (günde beş kez, 800 mg) kadar veya daha fazla etkili ve asiklovir kadar güvenlidirler. İmmün direnci iyi olanlarda yedi günlük tedavinin, 21 günlük tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Renal bozukluk bulunan hastalarda valasiklovir ve famsiklovir dozu ayarlanmalıdır. Brivudin karaciğerden de elimine olduğu için böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez. Yaşlı hastalarda renal durumu bilinmiyorsa, renal fonksiyon değerlendirilinceye kadar valasiklovir, brivudin veya famsiklovir günde iki kez dozunda başlanabilir veya asiklovir kullanılabilir. Renal yetmezlikli hastalarda (kreatinin klirensi < 25 ml/dk) asiklovir tercih edilir.<sup>4-21</sup>



Asiklovirin nadir görülen yan etkileri arasında başağrısı, bulantı, diyare ve renal toksisite bulunmaktadır.<sup>22</sup> Valasiklovir, asiklovir ile benzer güvenlik profiline sahiptir. Yan etkileri arasında bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve baş ağrısı rapor edilirken, nefropati ve nörotoksisiteye rastlanmamıştır.<sup>23</sup> Brivudinin 5-fluorourasil ve 5- fluoroprimidin kullanan hastalarda kullanımı ciddi ve potensiyel kemik iliği supresyonu nedeniyle kontrendikedir.<sup>21</sup>

Human interferon-alfa (1.7-5.1x100.000 U/kg/gün, Intramuskuler(IM), beş gün)'nın da yeni vezikül oluşumu, kutanöz ve visseral disseminasyon, visseral ve santral sinir sistemi komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.<sup>24</sup>

Sağlıklı çocuklarda herpes zosterin hafif seyretme eğiliminde olması ve postherpetik nevraljinin nadir görülmesi nedeniyle rutin olarak tedavisi önerilmemektedir.<sup>20-25-26</sup> Çocuklarda altta yatan immün sistem yetmezliği, hastalığın disseminasyonu, yaygın tutulum, yüz bölgesinin tutulumu (erken tedavi ile sikatris gelişiminin önlenmesi nedeniyle), göz tutulumu ve akut ağrı gibi durumların varlığında sistemik antiviral tedavi verilmelidir.<sup>26</sup> Asklovir, valasiklovir ve famsiklovir sağlıklı çocuklarda herpes zosterin tedavisinde kullanılabilir.<sup>25-27</sup> Fakat çocuklarda herpes zoster tedavisinde FDA tarafından uygun görülen tek antiviral ajan asiklovirdir.<sup>26</sup> Asiklovir lezyonların ortaya çıkışından sonraki 48-72 saat içinde kullanılmaya başlanmalıdır.<sup>12</sup> Asiklovirin oral biyoyararlanımı % 15-20 iken, valasiklovirin % 65, famsiklovirin ise % 77 kadardır.<sup>14</sup> Valasiklovir, famsiklovir ve brivudinin oral biyoyararlanımlarının daha iyi olması nedeniyle erişkinlerde antiviral tedavide asiklovirin yerini almaktadır.<sup>12-21</sup> Çocuklarda asiklovirin oral olarak 80 mg/kg/gün (en çok 800 mg/gün), dört eşit dozda, beş gün; intravenöz olarak 1.5 gt/m<sup>2</sup>/gün (10-20 mg/kg/gün), üç eşit dozda, yedi ila on gün süreyle kullanılması önerilmektedir.<sup>12-15</sup>

## 2.8. Prognoz

Herpes zosterin en korkulan ve yıpratıcı komplikasyonu postherpetik nevraljidir. Hastaların %10-15'inde görülür. Postherpetik nevralji (PHN) bulunan hastaların en azından yarısı 60 yaşın üzerindedir.<sup>14</sup>

Tüm herpes zoster olgularının yaklaşık % 7'si oftalmik yerleşimlidir.<sup>14</sup> Antiviral tedavi almayan hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde oküler komplikasyonlar gelişir.<sup>28</sup> Oral antiviral tedavi oküler komplikasyon oranının % 20-30'lara düşürür.<sup>9</sup> Sikatrisyel gözkapağı retraksiyonu, paralitık ptozis, akut epitelyal keratit, sklerit, üveit, sekonder glokom, okülomotor felçler, koryoretinit, optik nörit ve panoftalmi görülebilir. Görme bozukluğu ve hatta görme kaybı riski bulunur.<sup>29</sup> Trigeminal sinirin maksiller ve mandibuler dallarındaki zosterden ortalama 30 gün sonra, maksiller ve mandibuler alveoler kemik nekrozu olabilir. Sınırlı veya yaygın diş kaybıyla sonuçlanabilir. Gecikmiş kontralateral hemiparezi, trigeminal sinirin ilk dalında herpes zoster gelişikten haftalar-aylar sonra (ortalama yedi hafta) ortaya çıkan, nadir, fakat şiddetli bir komplikasyonudur. VZV trigeminal sinirin intrakranial dalları boyunca direkt yayılım ile santral sinir sistemine ulaşır ve serebral arterleri infekte eder. Hastalarda baş ağrısı ve hemipleji görülür. Arteriyografide görülen ön veya orta serebral arterde tromboz tanı koydurucudur. Kan damarlarının viral invazyonu nedeniyle sistemik antiviral tedavi yararlıdır.<sup>4</sup>

Ramsay-Hunt sendromunda fasyal ve işitme sinirlerinin tutulumu ile ipsilateral yüz felci ve dış kulak yolu, timpanik membran, dilin ön 2/3'sinde zoster lezyonları bulunur. Kulak çınlaması, vertigo, bulantı, kusma, nistagmus, kulak ağrısı, işitme kaybı ve tat alma duyusunun kaybı ile sonuçlanır.<sup>4-14</sup>

Herpes zosterli hastaların % 3'ünde motor sinir nöropatisi görülür. Altta yatan malignite ile ilişkili herpes zosterde motor sinir tutulumu riski üç kat fazladır.<sup>4</sup>

Sakral dermatom tutulumunda (S3 veya daha az sıklıkla S2) üriner duraksama veya gerçek üriner retansiyon olabilir. Hematüri ve pyüri de olabilir. Prognoz iyidir. Torasik (T6-T12) , lomber veya sakral herpes zosterde de benzer olarak

psödoobstrüksiyon, kolonik spazm, dilatasyon, obstipasyon, konstipasyon ve anal sfinkter tonusunda azalma olabilir.<sup>4</sup>

Sağlıklı çocuklarda herpes zosterin prognozu çok iyidir. Hastalık kısa sürelidir ve tamamen iyileşir.<sup>6</sup> İmmün yetmezlikli hastalarda lezyonlar daha şiddetli ve ülserlenebilir. Visseral disseminasyon riskinin yüksek olması, mortalite ve morbiditede belirgin artışa neden olur.<sup>12</sup> İmmünitesi iyi olan hastalarda nadir olmakla birlikte, immün yetmezlikli kişilerde herpes zosterin disseminasyon riski yüksektir. (%40'ın üzerinde)<sup>14</sup>

Gebeliğin herhangi bir döneminde geçirilen herpes zoster infeksiyonu fetusta konjenital anomalilere neden olabilir. Herpes zosterin rekürrens insidansı % 5'ten azdır.<sup>12</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde Ocak 1999- Aralık 2010 tarihleri arasında klinik olarak herpes zoster tanısı konulan 312 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Retrospektif arşive dayalı çalışmamız için Düzce Üniversitesi Yerel Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Etik Kurul No: 2011/146)

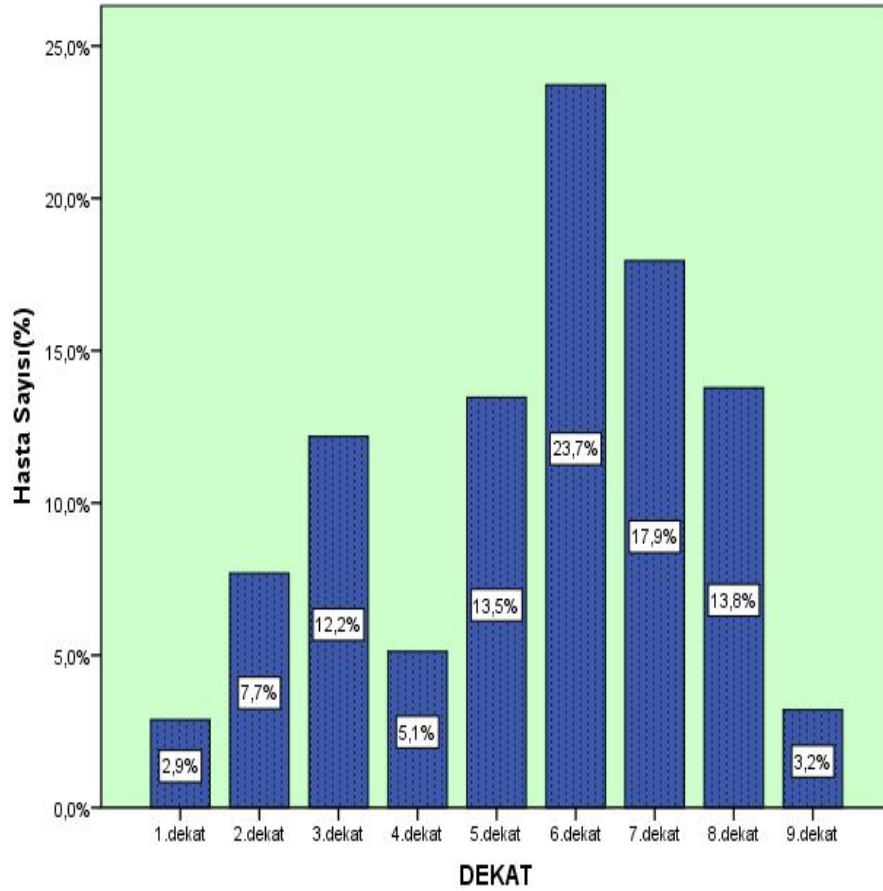
Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, hastalığın aylara ve mevsimlere göre dağılımı, lezyon lokalizasyonu, dermatomal dağılımları, eşlik eden maligniteler, komplikasyonlar ve tedavi seçenekleri kaydedildi.

Çalışmamızda herpes zoster’li hastaların veri kayıtları tamamlandıktan sonra hastaların demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasında ilişki araştırıldı. Tüm veriler “SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows XP” programında kaydedildi. İstatistiksel analizlerde tüm kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlar nonparametrik testlerden Mann-Whitney U (MWU) testi ile analiz edildi. Değerlendirmeler sonucunda  $p<0,05$  olanlar anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

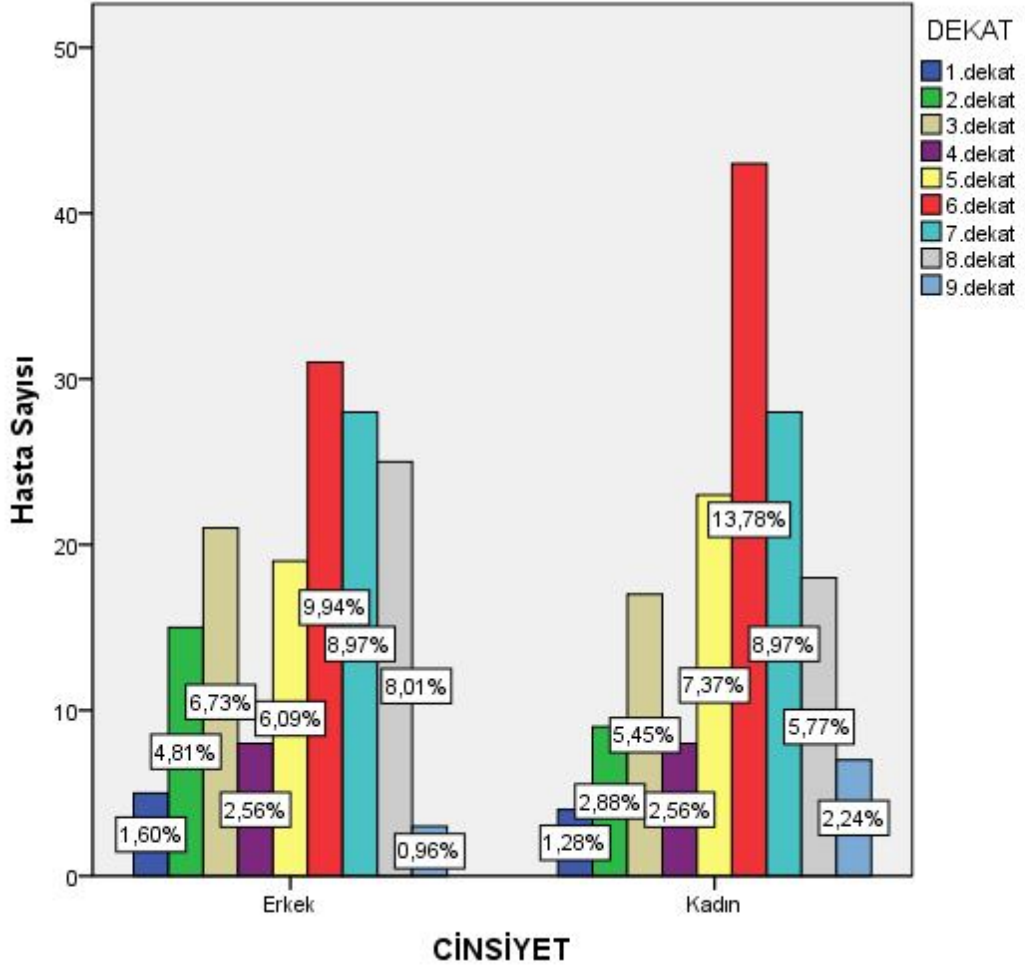
### 4.1. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde son 11 yılda izlenen 312 herpes zoster hastası dahil edildi. Bu dönemde toplam başvuran hasta sayısının (55.616 hasta) % 0,006'i herpes zoster olarak tanı almıştır. Çalışmaya alınan herpes zoster'li hastaların demografik özellikleri şekil 1a ve şekil 1b'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların yaşı 7 ay ile 87 arasında değişmekte olup, ortalaması 49,6; ortanca değeri 53 idi (Şekil 1a). Hastaların 157'si (%50,3) kadın, 155'i (%49,7) erkek olup erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 1'di (Şekil 1b).



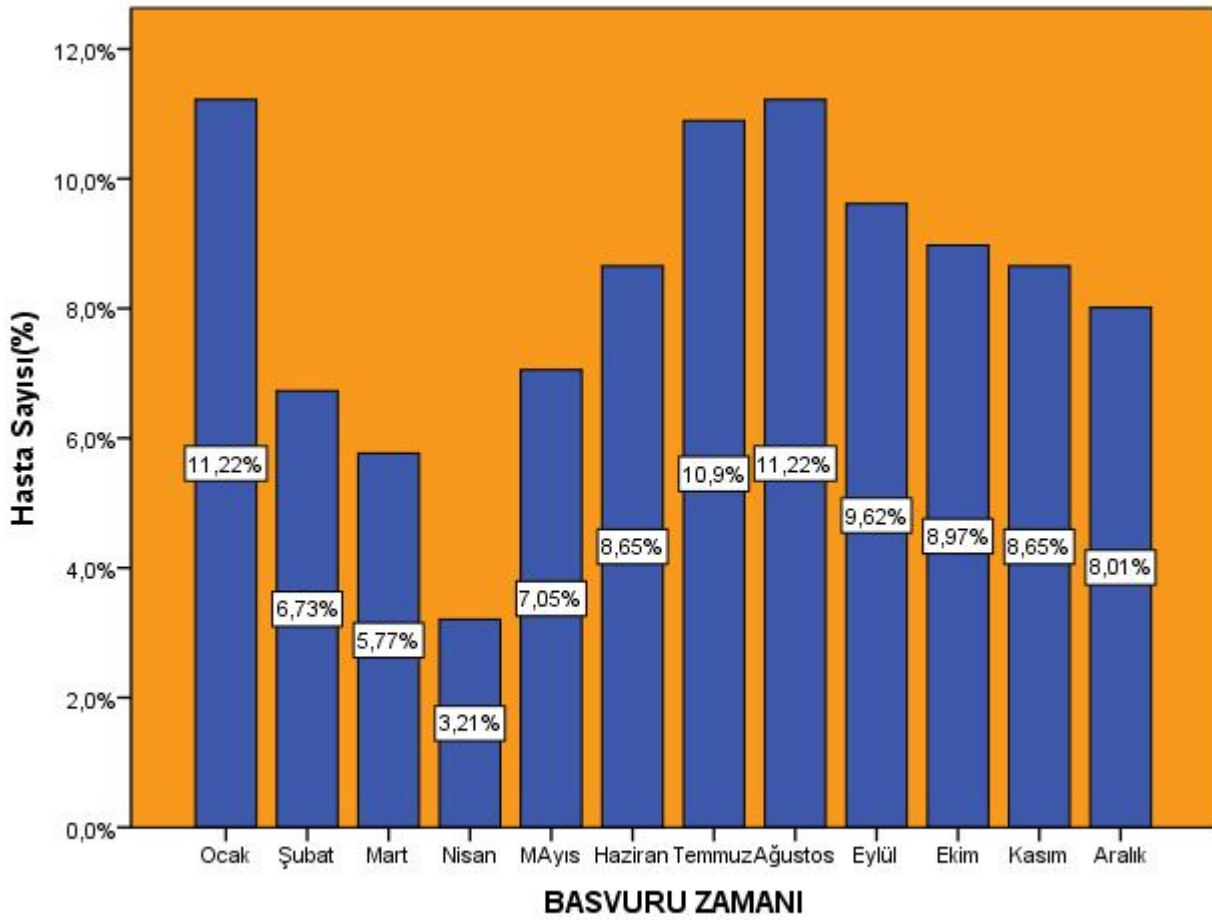
Şekil 1a-Herpes zoster hastalarının yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların yaş gruplarının dağılımı cinsiyete göre incelendiğinde erkeklerde ortalama yaş 48,5 ve kadınlarda ortalama yaş 50,7 olarak bulundu. Erkek hastalarda hasta sayısı 6. dekatta pik yaparken (% 9,94) kadın hastaların da aynı şekilde 6. dekatta pik yaptığı (% 13,78) saptandı (Şekil1b).



Şekil 1b: Herpes zoster hastaların yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımı.

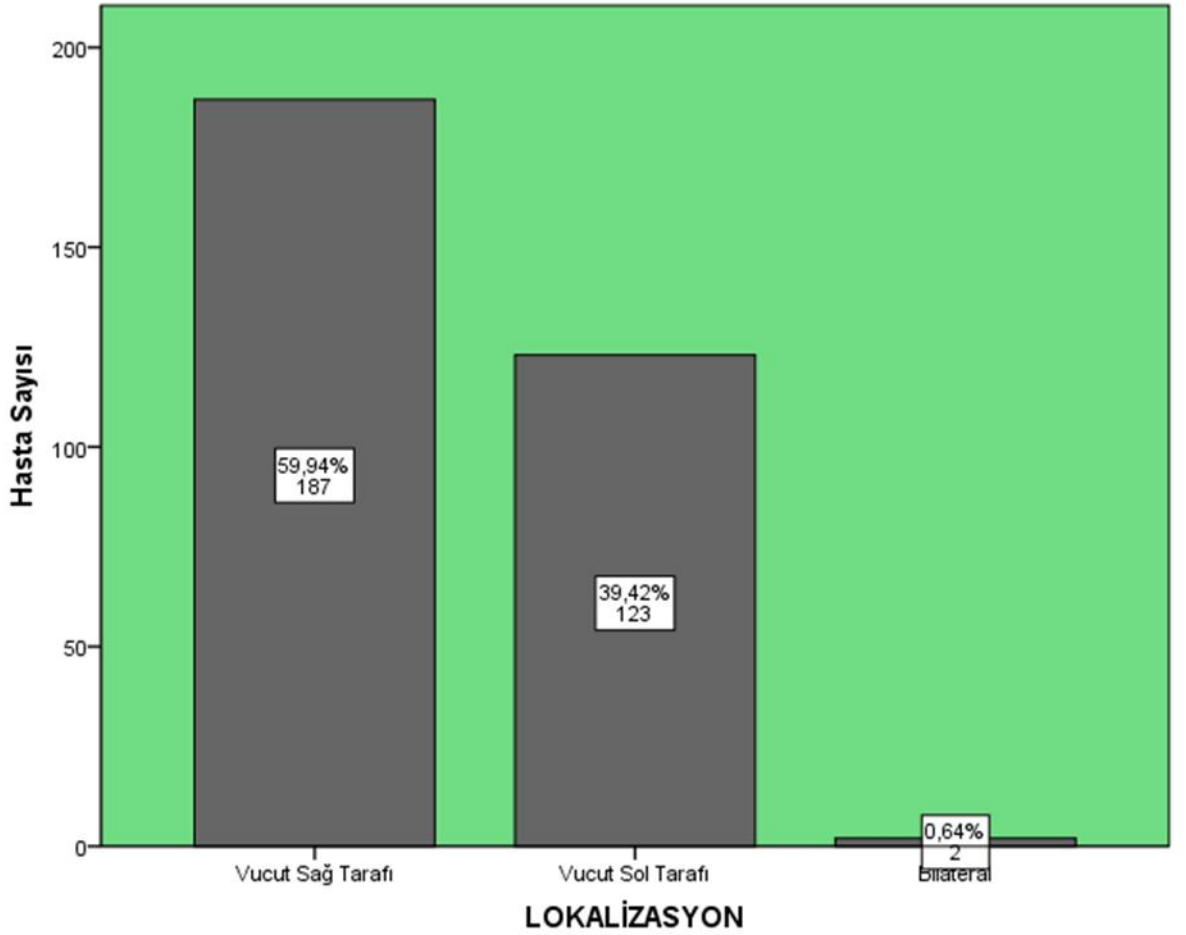
Hastalar başvuru aylarına göre değerlendirildiğinde, Ocak (% 11,22) ve Ağustos (% 11,22) aylarında hasta başvurusunda artış izlenmiş olup bunları Temmuz (% 10,9) ayı izlemiştir. En az hasta ise Nisan (% 3,21) ayında tespit edilmiştir. Mevsimsel olarak değerlendirildiğinde en fazla başvuru yaz (% 30,77) mevsiminde olup, bunu sırasıyla sonbahar (% 27,34) ve kış (% 25,96) mevsimleri izlemiştir. En az başvuru ise ilkbahar (% 16,03) mevsiminde saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Herpes zoster hastalarının aylara göre dağılımı.

#### 4.2. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri

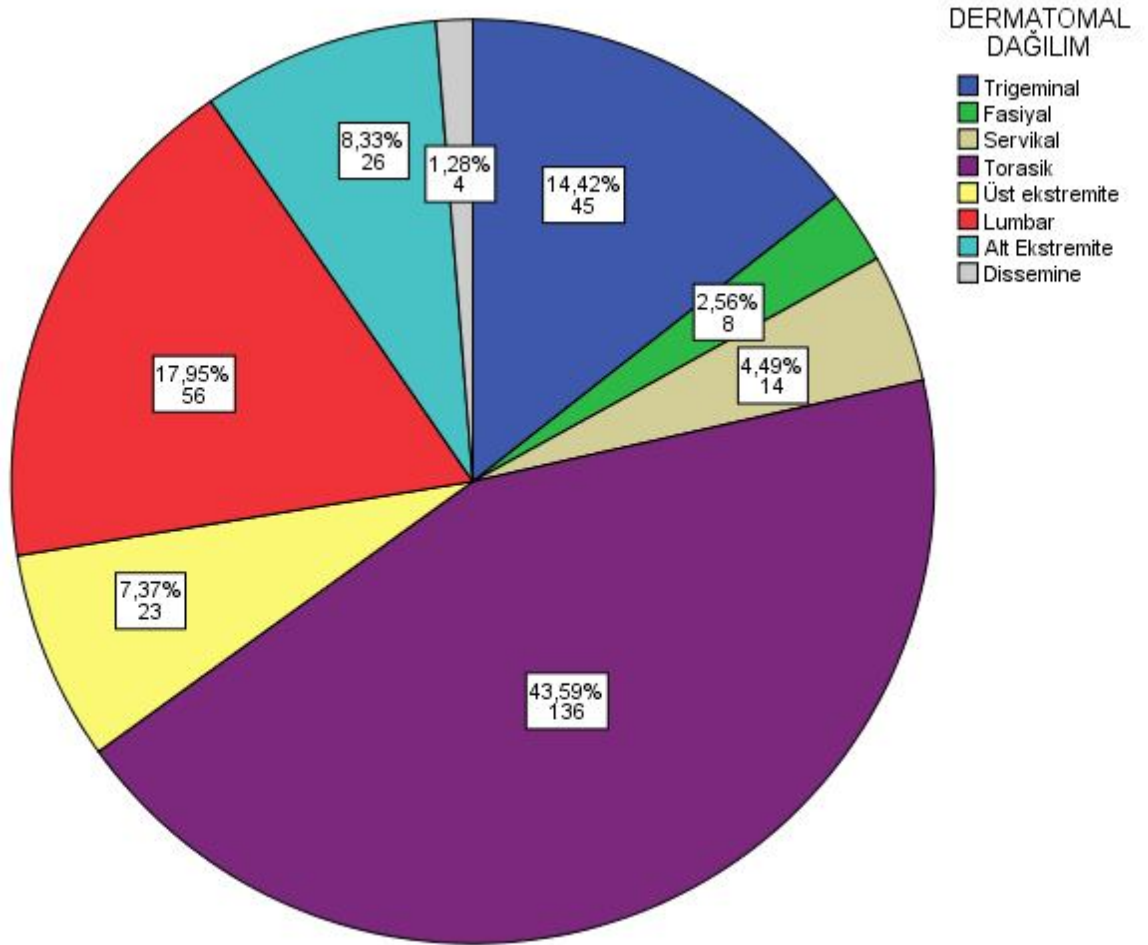
312 herpes zoster hastasının 187'sinde (% 59,94) vücudun sağ tarafı, 123 (% 39,42) hastada vücudun sol tarafı, 2 (% 0,64) hastada ise bilateral tutulum saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ( $p=0,000$ ) (Şekil3).



Şekil 3: Herpes zoster lezyonlarının vücut lokalizasyonlarına göre dağılımı.

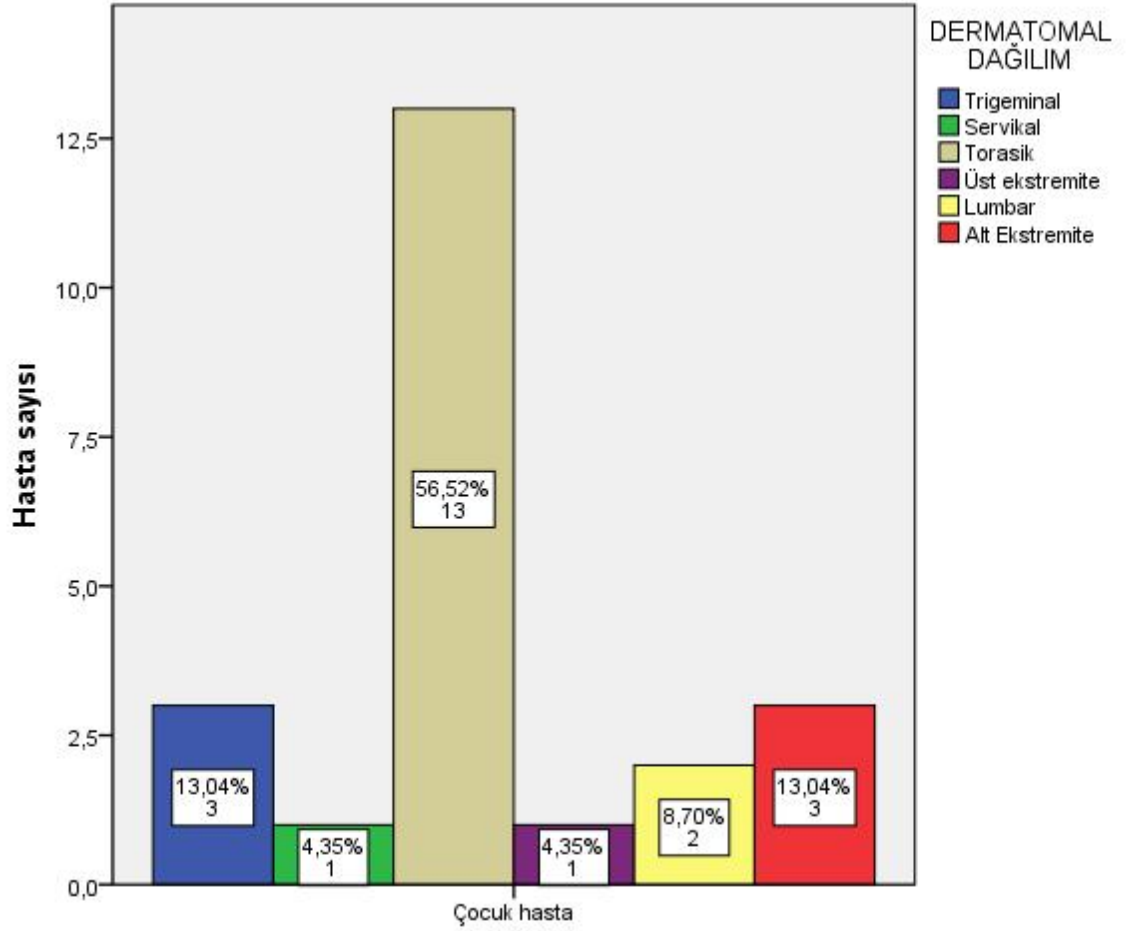


312 herpes zoster hastasının lezyonlarının dermatomal dağılımına bakıldığında, 136'sında (% 43,59) torasik, 56'sında (% 17,95) lumbal, 45'inde (% 14,42) trigeminal (herpes zoster oftalmikus), 26'sında (% 8,33) alt ekstremitate, 23'ünde (% 7,37) üst ekstremitate, 14'ünde (% 4,49) servikal, 8'inde (% 2,56) fasiyal, 4'ünde (% 1,28) dissemine tutulum saptanmıştır. (Şekil4).



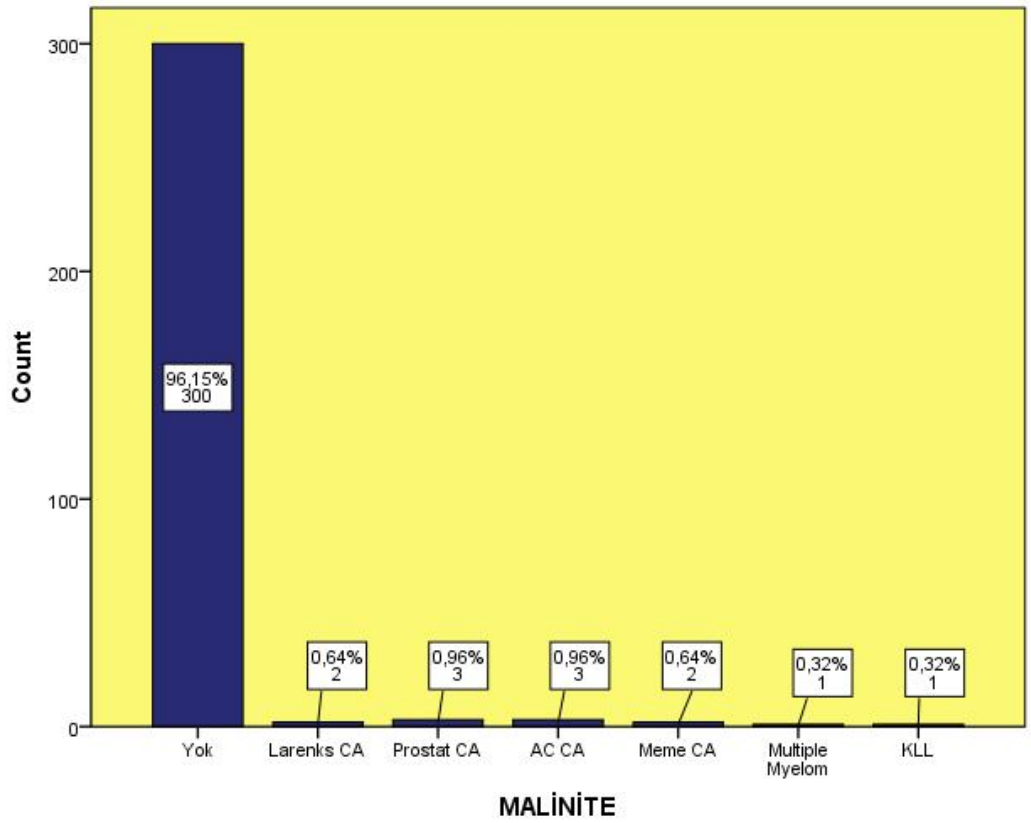
Şekil 4: Herpes zoster lezyonlarının dermatomlara göre dağılımı

312 herpes zoster hastasının 23'ü (% 7,4) çocuk hasta olup; çocuk hastaların lezyonlarının dermatomal dağılımına bakıldığında 13 (% 56,52)'ünde torasik, 3'ünde (% 13,04) trigeminal, 3'ünde (% 13,04) alt ekstremitte, 2'sinde (% 8,7) lumbal, 1'inde (% 4,35) servikal, 1'inde (% 4,35) üst ekstremitte tutulumu saptanmıştır (Şekil 5).



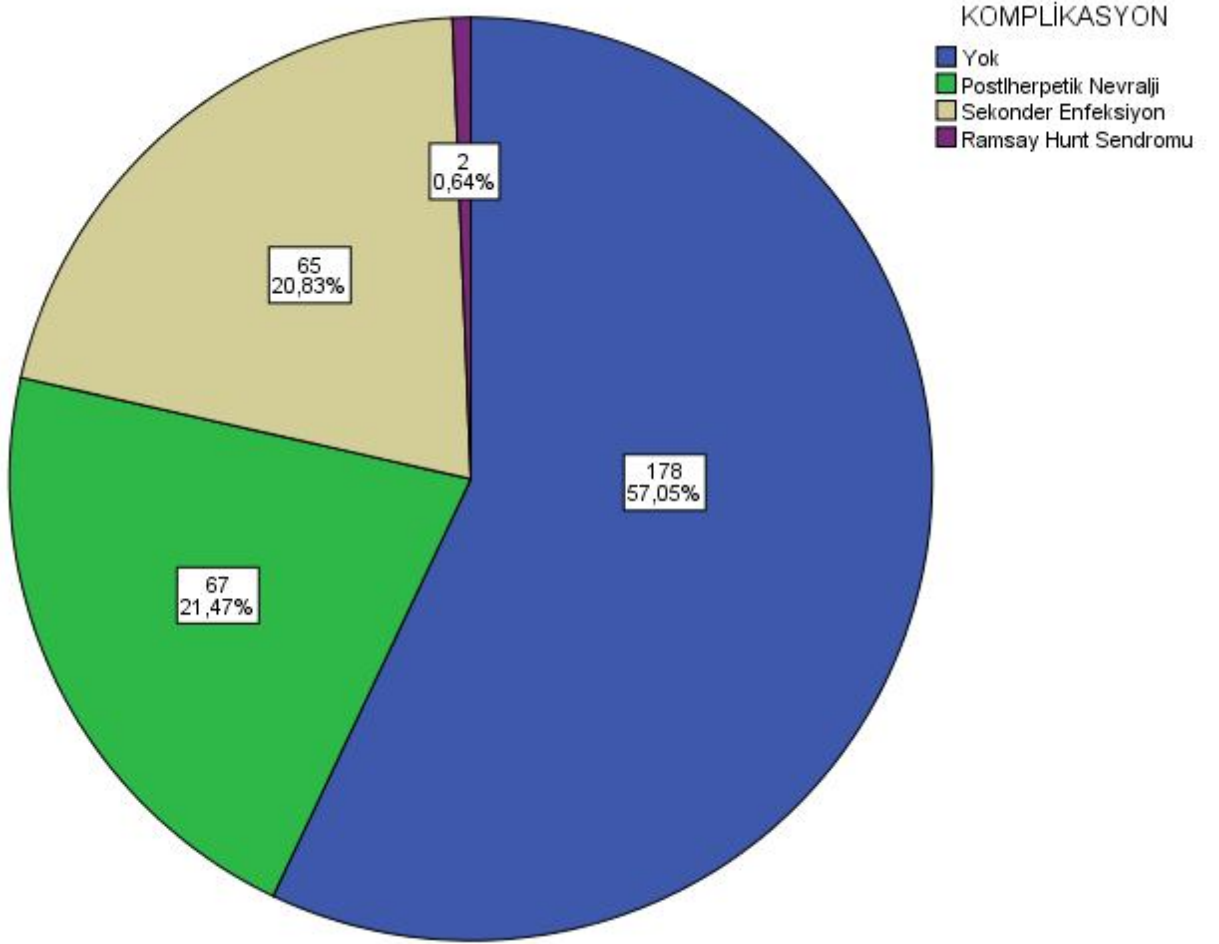
Şekil 5: Çocuk hastalarda herpes zoster lezyonlarının dermatomlara göre dağılımı

312 herpes zoster hastasının 12'sinde eşlik eden bir malinite tespit edilmiştir. Bu maliniteler 3 (% 0.96) prostat adenokarsinomu, 3 (% 0,96) akciğer karsinomu, 2 (% 0.64) larenks karsinomu, 2 (% 0.64) meme karsinomu, 1 (% 0.32) multipl myelom ve 1 (% 0.32) kronik lenfositik lösemi şeklinde dağılmaktaydı.



Şekil 6: Herpes zoster lezyonlarına eşlik eden malinite dağılımı.

312 herpes zoster hastasının 134'ünde komplikasyon saptandı. Komplikasyon dağılımı 67 (% 21,47) postherpetik nevralji, 65 (% 20.83) sekonder enfeksiyon, 2 (% 0.64) Ramsay Hunt Sendromu şeklindeydi.

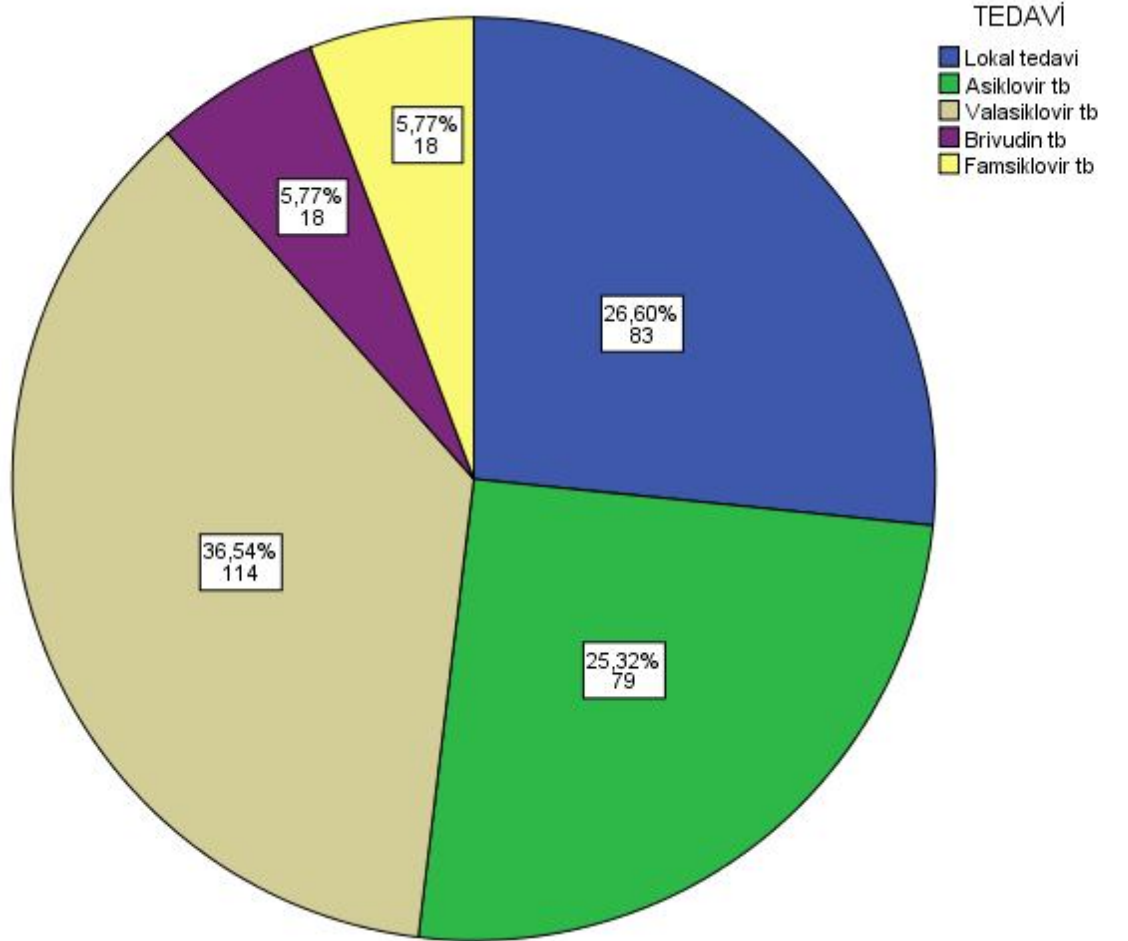


**Şekil 7:** Herpes zoster hastalarında gözlenen komplikasyon dağılımı.

### 4.3. Çalışma Grubunun Tedavilerine İlişkin Özellikleri

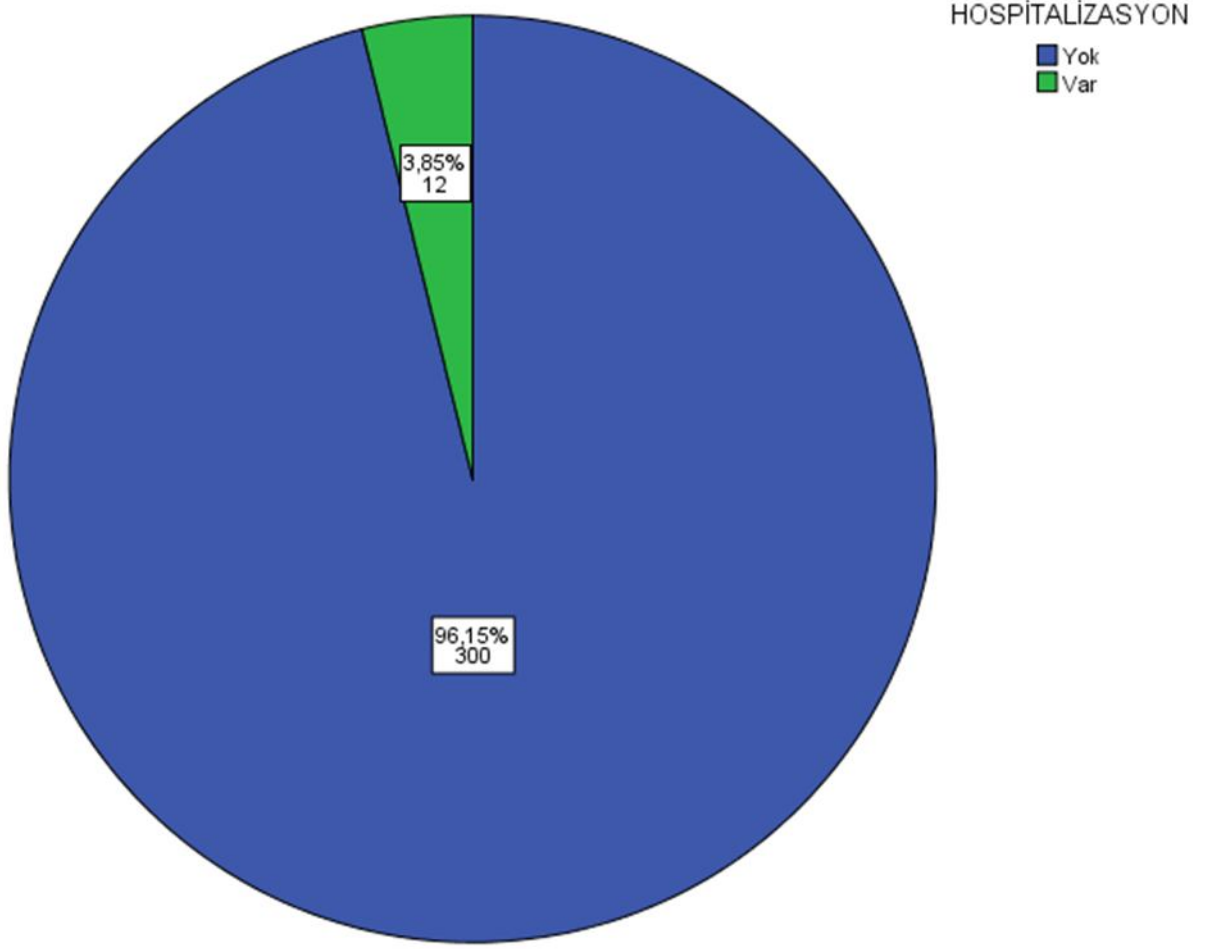
Hastalar uygulanan tedaviler açısından değerlendirildi. Hasta dosyalarından bu güne kadar uygulanan tüm tedaviler kaydedildi. Tedavi yanıtları kesin olarak değerlendirilemediğinden dikkate alınmadı.

312 herpes zoster hastasının 83'ünde (% 26.60) sadece lokal tedavi uygulanmıştı. Kullanılan sistemik antiviral tedavilerin dağılımı ise 114 (% 36,54) valasiklovir, 79 (% 25,32) asiklovir, 18 (% 5,77) brivudin, 18 (% 5,77) famsiklovir şeklindeydi.



Şekil 8: Herpes zoster hastalarında kullanılan tedavi protokolleri

312 herpes zoster hastasının sadece 12'sinde (% 3,85) hastaneye yatırılarak tedavi uygulanmasına gerek duyulmuştur.



**Şekil 9:** Herpes zoster hastalarının hospitalizasyon oranı.

## TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalığın her yıl yaklaşık 1 milyon kişiyi etkilediği ve çoğunluğunu 60 yaşın üzerinde veya immünsüpresif hastaların oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>30</sup> Donahue ve ark.<sup>8</sup> herpes zoster'in yıllık insidansının 60 yaşındaki bireylerde yaklaşık olarak 5-6.5/1000 iken, 70 yaşında 8-11/ 1000 oranına yükseldiğini bildirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaş ve cinsiyete göre hesaplanmış insidans verileri ile uluslar arası veriler benzerlik göstermektedir. Örneğin, Czernichow ve ark.<sup>31</sup> tarafından yapılan çalışmada Fransa' da yıllık insidans oranı 3.2/1000 olarak, Hollanda'da Opstelten ve ark.<sup>32</sup> tarafından yapılan çalışmada yıllık insidans oranı 3.4/1,000 olarak, Kanada'da Brisson ve ark.<sup>33</sup> tarafından yapılan çalışmada yıllık insidans oranı 3.5/1,000 ve İngiltere'de yıllık insidans oranı 3.8/1,000 olarak bildirilmiştir. Yung-Hsiu Lin ve ark.<sup>34</sup> Taiwan halkında yaptığı 5 yıllık bir çalışmada insidans oranını 4.97/1000 olarak saptamışlardır. Ayrıca yaşla birlikte insidansın arttığını tespit etmişlerdir. Birçok çalışmada varılan ortak kanı herpes zoster insidansının yaşla artışındaki nedenin hücrel ve humoral immüitedeki düşüşe bağlı olduğu yönündedir.<sup>35-37</sup> Bu çalışmada kliniğimize başvuran tüm hastaların % 0,06'sı herpes zoster hastası olarak saptandı. Mevcut çalışmalarla kıyaslandığında bu oran anlamlı olarak düşüktü. Rogers ve ark.<sup>38</sup> tarafından yapılan çalışmada Herpes zoster'in çoğunlukla 50 yaşın üzerinde ortaya çıktığı ve rapor edilmiş vakaların sadece % 10'unun 20 yaşın altında olduğu saptanmıştır. Khalis Bilal Mohammed Ali<sup>39</sup>, 2000-2004 yılları arasında Erbil şehrinde yaptığı epidemiyoklinik çalışmada 525 herpes zoster hastasında en sık gözlenen yaş aralığını 40-49 yaş olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların yaşı 7 ay ile 87 arasında değişmekte olup ortalaması 49,6; ortanca değeri 53 olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu 40 yaş üstündeydi. Bu durum özellikle ABD'de yapılan çalışma ile ve mevcut literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Yung-Hsiu Lin ve ark.<sup>34</sup> tarafından yapılan çalışmada hastalığın kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden belirgin şekilde yüksek saptanmıştır. Khalis Bilal Mohammed Ali<sup>39</sup> çalışmalarında erkek/kadın oranını 1.59:1 olarak saptamıştır. Zak-Prelich ve ark.<sup>40</sup> araştırmalarında herpes zosterin erkeklerde daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Farklı bir görüş olarak da, Weinberg<sup>41</sup> yaptığı çalışmada herpes zoster'de cins ayrımı belirgin değildir görüşünü belirtmiştir. Soyuncu ve ark.<sup>51</sup> tarafından yapılan çalışmada da 132 hastadan 70'i erkek (% 53), 62'si kadın (% 42) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların 157'si (% 50,3) kadın, 155'i (% 49,7) erkek olup erkek/kadın oranı yaklaşık 1 olarak saptanmıştır. Bu bulgular ışığında çalışmamızdaki veriler Yung-Hsiu Lin ve ark.'nın yaptığı çalışma, Zak-Prelich ve ark.'nın yaptığı çalışma ve Khalis Bilal Mohammed Ali'nin yaptığı çalışmadan farklılık göstermiş olup; Soyuncu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya paralellik göstermektedir ve Weinberg'in görüşünü de desteklemektedir.

Zak-Prelich ve ark.<sup>40</sup> baş ve yüz gibi güneşe daha sık maruz kalan alanlarda, güneş ışınları ile hastalığın ortaya çıkması arasındaki anlamlı mevsimsel ilişkiyi tespit etmişler ve hastalığın Temmuz ve Ağustos aylarında pik yaptığını vurgulamışlardır. Herpes zosterin yaz dönemleri insidansındaki artışı da UV radyasyonun hücrel immünitede yaptığı supresyona bağlanmıştır. Çelik ve ark.<sup>42</sup> herpes zosteri sonbahar mevsiminde % 32 oranında tespit etmişler, diğer üç mevsim arasında fark görememişlerdir. Socan ve ark.<sup>43</sup> dokuz yıllık bir araştırmada herpes zosteri en sık olarak Ağustos ayında, en az olarak da Şubat ayında tespit etmişler, yılın ikinci yarısında niçin birinci yarıdan fazla olduğu konusunda net yorum yapamamışlardır. Miller ve ark.<sup>44</sup> Güney Avustralya'da varisella infeksiyonları ile mevsimler arasında anlamlı ilişki tespit etmişler ve yaz aylarında infeksiyonların pik yaptığını belirtmişlerdir. Herpes zosterin mevsimlerle ilişkili olmayıp sporadik olarak yılın herhangi bir zamanında görüldüğünden bahseden araştırmalar da mevcuttur.<sup>45-46</sup> Glynn ve ark. herpes zoster ile mevsimler arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlar ve hastalığın en sık yaz mevsiminde, daha sonra da ilkbaharda görüldüğünü tespit etmişlerdir.<sup>47</sup> Toyama ve ark.<sup>48</sup> 48388 herpes zoster hastası ile en geniş çalışmayı yapmış olup hastalığın Ağustos ayında pik yaptığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda Ağustos (% 11,22) ve Ocak (% 11,22) aylarında pik gözlenmiş olup, bunu Temmuz (% 10,9) ayı takip etmiştir. En fazla başvuru yaz (% 30,8) ve



sonbahar (% 27,2) mevsiminde olup en düşük başvuru ise ilkbahar (% 16) mevsiminde saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0,002). Çalışmamızda gözlenen Ağustos ayındaki pik ile Zak-Prelich ve ark.'nın, Socan ve ark.'nın, Glynn ve ark.'nın ve Toyama ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarla paralellik göstermektedir ve Zak-Prelich ve ark.'nın yaz mevsimindeki herpes zoster insidans artışının UV radyasyonun hücresele immünitede yaptığı supresyona bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir. Mevsimsel farklılıkları tam olarak ortaya koyabilmek için daha geniş olgu serili bölgesel hatta ülke çapında çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

Arvin'in<sup>49</sup> herpes zoster lezyon lokalizasyonu ile ilgili yaptığı bir çalışmada genellikle vücudun bir yarısında, bir veya birkaç komşu dermatomun tutulduğu fakat immüsupresif hastalarda iki taraflı veya birden çok dermatomun tutulumunun görülebildiği bildirilmiştir. Rogers ve ark.'nın yaptığı çalışmada vücudun sağ ve sol tarafında tutulum farkı saptanmamıştır.<sup>38</sup> Bizim çalışmamızda ise Rogers ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak hastaların vücudun sağ tarafı daha fazla tutulmuş olup ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0,000). Hastaların ikisinde (% 0,64) ise bilateral tutulum saptanmıştır. Bunlardan birisi 60 yaşında erkek hasta olup immüsupresyon nedeni olarak nefrotik sendrom saptanmıştır. Bilateral tutulum saptanan diğer hasta ise 24 yaşında kadın hasta olup, Arvin'in çalışmasına zıt olarak immüsupresyon durumu ve immüsupresyona neden olabilecek herhangi bir hastalık saptanmamıştır.

Herpes zoster lezyonlarının sık tutulum alanları sırasıyla torasik bölge (% 55), kranyal (% 20, en sık trigeminal sinir tutulumu), lomber bölge (% 15) ve sakral bölge (% 5)'dir.<sup>4</sup> Yine bir başka kaynakta hastaların % 50'sinde toraks etkilenmesi görülürken % 10-15'inde trigeminal sinir tutulumunun görüldüğü bildirilmiştir.<sup>49</sup> Yavaşoğlu ve ark.<sup>50</sup> yayınladığı 10 hastalık olgu serisinde 5 olguda toraks tutulumu saptarken; iki hastada ekstremitte, iki batın, bir kişide ise trigeminal etkilenme saptamıştır. Soyuncu ve ark.<sup>51</sup> tarafından yapılan 132 hastalık olgu serisinde en fazla gövde tutulumu (% 65,9) saptanırken; bunu sırasıyla yüz (% 20,4), pelvis (% 6,1), alt ekstremitte (% 5,3), üst ekstremitte (% 2,3) izlemiştir. Meister ve ark.<sup>52</sup> tarafından yapılan çalışmada genç hastalarda torasik tutulumun daha sık gözleendiği, trigeminal

ve sakral tutulumun ise özellikle 50 yaş üzeri hastalarda daha sık gözleendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 312 herpes zoster hastasının lezyonlarının dermatomal dağılımına bakıldığında, 136'sında (% 43,59) torasik, 56'sında (% 17,95) lumbal, 45'inde (% 14,42) trigeminal (herpes zoster oftalmikus), 26'sında (% 8,33) alt ekstremitte, 23'ünde (% 7,37) üst ekstremitte, 14'ünde (% 4,49) servikal, 8'inde (% 2,56) fasiyal, 4'ünde (% 1,28) dissemine tutulum saptanmıştır ve mevcut çalışmalarla paralellik göstermiştir.

Donahue ve ark.<sup>8</sup> tarafından yapılan çalışmada herpes zoster'in erişkinlere kıyasla daha az sıklıkta olmakla birlikte pediatrik popülasyonda da gözleendiği bildirilmiştir. Guess ve ark.<sup>53</sup> ve Terada ve ark.<sup>54</sup> tarafından yapılan çalışmada çocuklarda gözlenen herpes zoster enfeksiyonunun en sık torasik dermatomlarda (% 65) gözleendiği ve erişkin hastalara zıt olarak kranial sinirlerin (% 5) nadiren etkilendiği; sakral bölge tutulumu ve disseminasyonun da (% 5) nadir gözleendiği bildirilmiştir. Kurlan ve ark.<sup>55</sup> tarafından yapılan çalışmada dört herpes zoster çocuk hastasının hepsinde torakal tutulum bildirmiştir. Etkilenen çocukların çoğunda intrauterin VSV maruziyeti, ilk dört yaşına kadar VSV maruziyeti veya immünsüpresyon olduğu bildirilmiştir.<sup>53</sup> Bizim çalışmamızda ise 312 herpes zoster hastasının 23'ü (% 7,4) çocuk hasta olup; lezyonlarının dermatomal dağılımına bakıldığında 13 (% 56,52)'ünde torasik, 3'ünde (% 13,04) trigeminal, 3'ünde (% 13,04) alt ekstremitte, 2'sinde (% 8,7) lumbal, 1'inde (% 4,35) servikal, 1'inde (% 4,35) üst ekstremitte tutulumu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda çocuklarda en sık torakal tutulum gözlenmiş olup; diğer literatür verileriyle paralellik göstermektedir.

Ragozzino ve ark.<sup>45</sup> tarafından yapılan çalışmada sağlıklı bir kişide zona geliştiğinde altta kanser aranması gerektiği vurgulanmıştır. Fueyo ve ark.<sup>56-57</sup> yaptıkları çalışmada herpes zoster'in gizli malinite için bir belirteç olmadığını, herpes zoster hastalarında malinite riskinin genel popülasyonla aynı olduğu bildirilmişlerdir. Donahue ve ark.<sup>8</sup> yaptıkları çalışmada herpes zoster'in, genel popülasyondan daha sıklıkla immünkompromize hastalarda (neoplastik hastalıklar, özellikle lenfoproliferatif kanserler; immünsüpresif ilaçlar, organ transplantasyonu ve diyabet) gözleendiğini bildirmişlerdir. Yamamoto ve ark.<sup>58</sup> gastrointestinal

tümörlerde tanı öncesi ya da sonrası zona sıklığının arttığını göstermişlerdir ve gizli tümör araştırılabileceği sonucu çıkarmışlardır. Schimpff ve ark.<sup>59</sup> ve Ragozzino ve ark.<sup>45</sup> tarafından yapılan çalışmalarda, herpes zoster'in maliniteli hastalarda sağlıklı insanlardan daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Schimpff ve ark.<sup>59</sup> yaptıkları çalışmada Hodgkin hastalarının % 25'in de, diğer lenfomalalı hastaların % 8.7'sinde, akut lösemili hastaların % 1.8'inde, solid tümörlü hastaların % 1.8'inde herpes zoster enfeksiyonu saptamıştır. Feld ve ark.<sup>60</sup> akciğer kanserinde özellikle prokarbazin ile agresif olarak tedavi edilenlerde zonanın artabileceğini vurgulamıştır. Matsumoto ve ark.<sup>61</sup> tarafından yapılan çalışmada herpes zoster ile tiroid kanseri birlikteliği rapor edilmiştir. Yavaşoğlu ve ark.<sup>50</sup> araştırmasında 10 olgudan 3'ünde kanserin eşlik ettiğini saptamışlar ve yüksek bir oran olarak değerlendirmişlerdir. Soyuncu ve ark.<sup>51</sup> tarafından yapılan 132 hastalık olgu serisinde 8 (% 6,1) hastada eşlik eden malinite saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 312 herpes zoster hastasından 12'sinde eşlik eden bir malinite tespit edilmiştir. Bu maliniteler 3 (% 0.96) prostat adenokarsinomu, 3 (% 0,96) akciğer karsinomu, 2 (% 0.64) larenks karsinomu, 2 (% 0.64) meme karsinomu, 1 (% 0.32) multipl myelom ve 1 (% 0.32) kronik lenfositik lösemi şeklinde dağılmaktaydı. Zonalı hastaların hiçbirinde lezyonların her hangi bir malignite öncüsü olduğu tesbit edilmemiştir.

Schmader<sup>62</sup> yaptığı çalışmada PHN'nin, genel popülasyonda herpes zoster geçirenlerin % 34'ünde gözlendiğini; fakat 60 yaş ve üstündeki hastalarda bu oranın % 60-70'lere çıktığını bildirmiştir. Ragozzino ve ark.<sup>45</sup> yaptıkları çalışmada PHN'si olan hastaların ortalama yaşını 67 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise Schmader'in çalışmasından farklı olarak 312 herpes zoster hastasından 67'sinde (% 21,47) PHN saptanmış olup bu oran 60 yaş üstü hastaların % 32'sine tekabül etmektedir. Ragozzino ve ark'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda PHN geçiren hastaların ortalama yaşı daha düşük saptanmış (60,8) olup; minimum yaş 24, maksimum yaş ise 85 olarak hesaplanmıştır.

Yavaşoğlu ve ark.<sup>50</sup> yaptıkları çalışmada 10 herpes zoster olgusundan hiçbirinde sekonder enfeksiyon gelişimi saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda farklı olarak 312 herpes zoster hastasından 65'inde (% 20.83) sekonder enfeksiyon

saptanmıştır. Literatür taraması sonucunda çalışmaların çoğunda herpes zoster komplikasyonları içinde sekonder enfeksiyon ile ilgili veriye ulaşılamamıştır.

Ramsay Hunt sendromu'nun teşhisi şiddetli kulak ağrısı, dış kulak yolu ve kulak kepçesindeki küçük veziküler döküntü ve hızlı bir şekilde gelişen fasial paralizi gibi bulgularla konulur ve diğer kranial sinirlerin tutulumu da sıklıkla eşlik eder; özellikle sekizinci sinir tutulumu görülür, işitme kaybı ve vertigoya neden olabilir. Ayrıca tutulan diğer sinirler V, IX, X, XI ve daha az sıklıkla XII. sinirdir.<sup>64</sup> Mair ve ark.<sup>65</sup> ile Robillard ve ark.<sup>66</sup> Ramsay Hunt sendromu'nun fasial paralizilerin en az görülen nedenlerinden biri olduğunu, fasial paralizili hastaların % 3 ile % 12'sini oluşturduğunu ve Ramsey Hunt sendrom'lu fasial paralizi olguların % 70'inden fazlasında fasial fonksiyonların iyileşmesinin kötü olduğunu bildirmişlerdir. Özcan ve ark.<sup>67</sup> yaptıkları çalışmada 2 Rumsey Hunt sendrom'lu olguda intravenöz ve ardından oral asiklovir tedavisi ile fasial paralizinin tamamen iyileştiğini bildirmişlerdir. Pietersen<sup>68</sup> 7 yıl takip ettiği 40 Rumsey Hunt sendrom'lu fasial paralizili hastanın % 78'inde sekel kaldığını bildirmiştir. Çelikoyar ve ark.<sup>69</sup> yaptıkları çalışmada oral asiklovir kullandıkları 3 Rumsey Hunt sendrom'lu hastanın tamamında fasial fonksiyonlarda total iyileşme gördüklerini ve hiçbir toksisite ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Stafford ve ark.<sup>70</sup> Ramsay Hunt sendromlu 5 hastada günde üç defa 5mg/kg asiklovir+20 mg steroid kullandıklarını ve bu hastalardaki iyileşmenin tek başına steroid kullanımından çok daha fazla olduğunu bildirmiştir. Murakami ve ark.<sup>71</sup> asiklovir+prednizone tedavisi yaptıkları 80 Ramsay Hunt sendrom'lu hastada fasial paralizinin iyileşmesinde ciddi farklılıklar gördüklerini, erken dönemde asiklovir+prednizone uygulamasının sinir dejenerasyonunu azalttığını, ayrıca erken tedavi başlanması durumunda işitme olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 2 hastada (% 0,64) Ramsay Hunt sendrom'u saptanmıştır. Özcan ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak her 2 hastaya oral asiklovir tedavisi başlanmış ve fasial tam iyileşme gözlenmiştir. Bizim çalışmamız, Çelikoyar ve ark.'nın yaptığı çalışmayla paralellik göstermektedir. Yine bizim çalışmamızda farklı olarak Stafford ve ark.'nın çalışmasında ve Makami ve

ark'nın çalışmasında kullanılan steroid tedavisi uygulanmadığı halde fasiyal fonksiyonlarda tam iyileşme gözlenmiştir.

Varisella zoster virüsün en sık torasik dermatomomların duysal nöronlarını etkilediğini; bunu kraniyal sinirlerin izlediği bildirilmiştir.<sup>72-73</sup> Edgerton ve ark.<sup>74</sup> ve Womack ve ark.<sup>75</sup> herpes zoster oftalmikus'un, herpes zoster'li hastaların % 10 ile % 25 arasında gözlendiğini ve bunlarında % 50'sinde de oküler komponentin olduğunu bildirmişlerdir. Yayınlanan çeşitli çalışmalarda herpes zoster oftalmikus'un komplikasyonları arasında göz kapağı fonksiyon bozukluğu ya da kaybı; blefarokonjunktivit, nörotrofik keratit, sklerit, irit, uveit, hemorajik retinit, sekonder glokom, katarakt, akut retinal nekroz, koroidit, papillit, retrobulbar nörit, optik atrofi, iridopleji, Argyll Robertson pupil, eksternal oftalmopleji, sempatik oftalmi ve fasiyal nöropati olduğu bildirilmiştir.<sup>72-75-76</sup> Copes ve ark.<sup>77</sup>, Liesegang ve ark.<sup>78</sup> ve Pavan-Langston ve ark.<sup>76</sup> yaptıkları çalışmalarda nadiren, hastalarda ensefalit, akut retinal nekroz ve santral sinir sisteminin granülatöz anjiiti gibi ciddi oftalmolojik ve nölojik komplikasyonlar gelişebildiğini de bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 45 hastada (% 14,42) herpes zoster oftalmikus saptanmış olup Edgerton ve ark. 'nın yaptığı çalışmayla paralellik göstermekle birlikte bizim çalışmamızda 45 herpes zoster oftalmikus hastasından hiçbirinde oküler komplikasyon saptanmamasıyla Edgerton ve ark. 'nın ve Copes ve ark. 'nın çalışmalarından farklılık göstermektedir.

Herpes zosterin antiviral tedavisindeki primer ajanlar asiklovir, valasiklovir, famsiklovirdir ve iyi yanıt almada kilit nokta tedavinin erken dönem başlanmasıdır.<sup>79</sup> Yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilen ortak nokta, antiviral ajanlarla tedaviye döküntünün başlangıcından itibaren ilk 72 saat içinde başlanması ve en az yedi gün devam edilmesi şeklinde olmuştur.<sup>80-83</sup> Jackson ve ark.<sup>84</sup> tarafından yapılan meta-analiz çalışmada asiklovir tedavisi uygulanan HZ hastalarında döküntünün olduğu lokalizasyonda 6 ay boyunca 'herhangi bir ağrı'nın görülme insidansı 0.54 olarak bildirilmiştir. Ayrıca asiklovir tedavisi ile viral dökülmenin azaldığı, döküntü iyileşme süresinin kısaldığı ve ağrının kesilme süresinin kısaldığını saptayan çalışmalar bildirilmiştir.<sup>80</sup> Bir çalışmada valasiklovir tedavisiyle HZ'e bağlı ağrının ortalama iyileşme süresinin asiklovir'e kıyasla belirgin şekilde kısaldığını

bildirilmiştir.<sup>85</sup> Yine Beutner ve ark.<sup>85</sup> tarafından yapılan 1141 hastalık randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada valasiklovir'in asiklovire kıyasla çok daha etkili olduğu ve benzer güvenilirlik ve tolerabilitede olduğu bildirilmiştir. Shen ve ark.<sup>86</sup> tarafından yapılan 55 hastalık randomize, çift kör çalışmada famsiklovir ile tedavinin asiklovire benzer etkide olduğu ve daha az yan etki gözlemlendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 312 herpes zoster hastasında tedavi araştırıldığında, 83'ünde (% 26.60) yalnızca lokal tedavi uygulanırken, 114'ünde (% 36,54) valasiklovir, 79'unda (% 25,32) asiklovir, 18'inde (% 5,77) brivudin, 18'inde (% 5,77) famsiklovir tedavisi saptanmıştır ve en sık kullanılan antiviral ajanının valasiklovir olduğu; bunu asiklovir'in izlediği saptanmıştır.

Yung-Hsiu Lin ve ark.<sup>34</sup> Taiwan halkında yaptığı 5 yıllık bir çalışmada hospitalizasyon oranını % 2,93 olarak saptamışlardır. Yine bir yaşından küçük infantlarda hospitalizasyon oranının bir yaşından büyük çocuklara göre daha fazla olduğunu; ancak bir yaşından sonra yaşla birlikte hastaneye yatış oranının arttığını bildirmişlerdir.<sup>34</sup> Bizim çalışmamızda 312 herpes zoster hastasının hastaneye yatış oranı % 3,8 olarak saptanmıştır. Hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların hepsi erişkin hasta olup, pediatrik hastalarda yatırılarak tedavi saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Retrospektif arşive dayalı olan çalışmamızda son 10 yıl içerisindeki hasta sayısı, demografik özellikleri, mevsimsel dağılımlar, hastalığın klinik özellikleri incelendi ve farklı ülke ve ırklarda yapılmış olan diğer çalışmalarla kıyas edilerek benzerlik ve farklılıklar ortaya konulmaya çalışıldı.

Çalışmamızda her iki cinste de herpes zoster insidansının yaşla birlikte artış gösterdiğini ve altıncı dekatta pik yaptığını saptadık. Bunun nedeninin de yaşla birlikte azalan hücresel ve humoral immünite olabileceği düşünüldü.

Literatürde herpes zoster insidansının cinsiyet oranları konusunda fikir birliği olmadığını belirttiğimiz bu çalışmada herpes zoster hastalarında erkek/kadın oranı eşit saptandı.

Çalışmamızda yaz ve sonbahar aylarında daha fazla herpes zoster hasta başvurusu gözlenmiştir; bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p=0,002$ ). Ayrıca Ağustos ayında pik gözlenmesi ile diğer çalışmalara paralellik saptanmıştır. Bunun nedeninin yaz mevsiminde herpes zoster insidans artışının UV radyasyonun hücresel immünitede yaptığı supresyon olabileceği düşünülmüştür. Mevsimsel faktörlerin hastalık üzerine etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için ülkemizde her bölgeden farklı benzer çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak herpes zoster lokalizasyonu vücudun sağ tarafında daha fazla saptanmaktadır. İki hastada bilateral tutulum saptanmıştır. Bu olgulardan birinde hasta yaşlı ve immünsüprese idi. Diğerinde ise hasta genç ve diğer yönlerden sağlıklıydı. Olgu sayımız az olduğu için bilateral ortaya çıkışın rastlantısal mı yoksa belli risk faktörlerinin eşliğinde mi ortaya çıktığı konusunda net yorum yapılamadı.

Çalışmamızda herpes zoster hastalarında dermatomal dağılıma bakıldığında hem erişkin hem çocuk hastalarda en sık torakal tutulum gözlenmektedir ve diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda herpes zoster hastalarında eşlik eden malinite görülme oranı, literatürdeki benzer çalışmalardan düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda PHN geçiren hastaların ortalama yaşı 60.8 olarak saptanmış olup; minimum yaş 24, maksimum yaş ise 85 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda herpes zoster oftalmikus hastalarının hiçbirinde komplikasyon saptanmaması genel literatür verilerinden farklılık göstermektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Donald H. Gilden, Randall J: Cohrs, Ravi Mahalingam. Viral Immunology. September 2003;16:243-58.
2. Gershon AA: Varicella-Zoster Virus Infections. *Pediatr Rev* 2008;29;5-11.
3. Straus SE, Oxman MN. Varicella and Herpes Zoster. *Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K ve ark. 5. Baskı. New York, McGraw-Hill Book Bompany, 1999: 2427-2450.
4. James WD, Berger TG, Elston DM. Viral Diseases. *Andrews' Diseases of Skin: Clinical Dermatology*'de. 10. Baskı. Toronto, Saunders Elsevier, 2006; 367-415.
5. Arvin AM. Varicella-zoster virus: molecular virology and virus-host interactions. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4:442-449.
6. Brodell RT, Zurakowski JE. Childhood shingles. Herpes zoster can occur in healthy children too. *Postgrad Med* 2004; 115:63-65.
7. Whitley RJ. Varicella-zoster virus infections. In: Kasper LD, Braunwald E, Fauci SA, Hauser LS, Longo LD, Jameson LJ(eds). *Harrison's Principles Internal Medicine*. 16th ed. United States of America, McGraw-Hill, 2005; pp. 1042-45.
8. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155:1605-9.
9. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347:340-346.
10. Morgan R, King D. Shingles: a review of diagnosis and management. *Hosp Med* 1998; 59: 770-776.
11. Kakourou T, Theodoridou M, Mostrou G ve ark. Herpes zoster in children. *I Am Acad Dermatol* 1998; 39: 207-210.
12. Krafchik BR, Tellier R. Viral Exanthemes. *Textbook of Pediatric Dermatology*'de. Ed. Harper J, Oranje A, Prose N. ' . Baskı. Blackwell Publishing, 2006:394-398.
13. Arvin AM. Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1992; 166:35-41.
14. McCrary ML, Severson J, Tyring SK. Varicella Zoster virus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:1-14.
15. Kahra G, Kara A. Varisella zoster virus enfeksiyonları. *Çocuk sağlığı ve Hast Derg* 2002; 45: 260-274.
16. Sterling JC, Kurtz JB. Viral Infections. *Textbook of Dermatology*'de. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breatnoch SM. 6. Baskı. Blackwell Science, 1998; 995-1097.
17. Tüzün Y, Tüzün B. Derinin Viral hastalıkları. *Dermatoloji*'de ED. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:197-218.

18. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of herpes zoster(shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2437-2444, 2447-2448.
19. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Viral diseases. Dermatology'de. 2. bBaskı.* Berlin, Springer-Verlag, 2001;53-120.
20. Wood MJ, Ogan PH, McKendrick MW ve ark. Efficacy of oral acyclovir in treatment of acute herpes zoster . *Am J Med* 1988; 85:79-83.
21. Gross G, Schöfer H, Wassilew S ve ark. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society(DDG). *J Clin Virol* 2003; 26:277-289.
22. Sasadeusz JJ, Sachs SL. Systemic antivirals in herpesvirus infections. *Dermatol Ther* 1993; 11:171-185.
23. Jacobson MA, Gallant J, Wang LH ve ark. Phase-1 trial of valacyclovir, the L-valyly ester of acyclovir, in patients with advanced human immunodeficiency disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1534-1540.
24. Winston DJ, Eron LJ, Ho M ve ark. Recombinant interferon alpha-2a for treatment of herpes zoster in immunosuppressed patients with cancer. *Am J Med* 1988; 85:147-151.
25. Engrith AM, Prober C. Antiviral therapy in children with varicella zoster virus and herpes simplex virus infections. *Herpes* 2003; 10 3-37.
26. Carrasco D. How to manage varicella infection in children and adults. *Skin Aging* 2000; 8 : 66-73.
27. Elmer KB, George RM. Herpes zoster in a 7-month-old infant: a case report and review. *Cutis* 1999; 63:217-218.
28. Weber DM, Pellecchia JA. Varicella pneumonia: study of prevalance in adult men. *JAMA* 1965; 192: 572-577.
29. Cobo M, Foulks GN, Liesegang T ve ark. Observations on the natural history of herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1987; 6: 197-199.
30. Harnisch JP. Zoster in the elderly: clinical, immunologie and therapeutic considerations. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:789-93.
31. Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O. [Herpes zoster: incidence study among ‘‘sentinel’’ general practitioners]. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:497-501.
32. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract.* 2002; 19:471-5.
33. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2001;127:305-14.
34. Lin Y.-H, Huang L.-M, et al. Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine.* 2010;28:1217-1220.

35. Miller AE: Selective decline in cellular immune response to varicella zoster in the elderly. *Neurology* 1980;30:582.
36. Ruckdeschel JC, Schimpff SC, Smyth AC, et al. Herpes zoster and impaired cell-mediated immunity to the varicella zoster virus in patients with Hodgkin's disease. *Am J Med* 1977;62:77.
37. Sorenson OS, Haahr S, Moller-Larsen A, et al. Cellmediated and humoral immunity to herpes virus during and after herpes zoster infections. *Infect Immun* 1980;29:369.
38. Rogers RS, Tindall JP. Herpes zoster in children. *Arch Derm* 1972;106:204-7.
39. Ali KBM. *Zanco J. Med. Sci.* 2010;14:1.
40. Zak-Prelich M, Borkowski JL, Alexander F, Norval M: The role of solar ultraviolet irradiation in zoster. *Epidemiol Infect* 2002;129:593-7.
41. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:S130-5.
42. Çelik Ü, Alhan E, Aksaray N et al: Malignensili Çocuklarda Varisella- Zoster Virüs Enfeksiyonu. *Çocuk Enf Derg* 2008;3:105-8.
43. Socan M, Blako M: Surveillance of varicella and herpes zoster in Slovenia, 1996-2005. *Eurosurveillance* 2007:13-16.
44. Miller ER, Kelly HA: Varicella infection-Evidence for peak activity in summer months. *Journal of Infection* 2008;56:360-5.
45. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Risk of cancer after herpes zoster: a population-based study. *N Engl J Med* 1982;307:393-7.
46. Oxman MN: Herpes Zoster Pathogenesis and Cell-Mediated Immunity and Immunosenescence. *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109:13-7.
47. Glynn C, Crockford C, Gavaghan D, Cardno P, Price D, Miller J: Epidemiology of shingles. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1990;83:617-9.
48. Toyama N, Shiraki K: Epidemiology of Herpes Zoster and Its Relationship to Varicella in Japan: A 10-Year Survey of 48,388. Herpes Zoster Cases in Miyazaki Prefecture. *Journal of Medical Virology* 2009;81:2053-8.
49. Arvin AM. Varicella-zoster virüs. *Clim Microbiol Rev* 1996;9:361-81.
50. Yavaşoğlu İ, Arslan E, Gök M. Erişkin Zona: Olgu Serisi ve Derleme. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* . 2008 ;34 (3): 123-125.
51. Soyuncu S, Berk Y, Eken C. Herpes Zoster as a Useful Clinical Marker of Underlying Cell-mediated Immune Disorders. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:136-8.
52. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr H, Holbel W, Malin J, von Essen J, Reimann B, Witke C, Wutzler P: Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirology* 1998;41:272– 277.

53. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT, Chu CP, Perry HO: Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512– 517.
54. Terada K, Kawano S, Yoshihiro K: Characteristics of herpes zoster in otherwise normal children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:960– 961.
55. Kurlan JG, Connelly BL, Lucky AW. Herpes Zoster in the First Year of Life Following Postnatal Exposure to Varicella-zoster Virus. *Arch Dermatol.* 2004;140:1268-1272.
56. Fueyo MA, Lookingbill DP. Herpes zoster and occult malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:480–2.
57. Wurzel CL, Kahan J, Heitler M, Rubin LG. Prognosis of herpes zoster in healthy children. *Am J Dis Child.* 1986;140:477–8.
58. Yamamoto M, Mine H, Akazawa K, Maehara Y, Sugimachi K. Gastrointestinal cancer and herpes zoster in adults. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1043-6.
59. Schimpff S, Serpick A, Stoler B, Rumack B, Mellin H, Joseph JM, Block J. Varicella-zoster infection in patients with cancer, *Ann Int Med* 1972;76:241-54.
60. Feld R, Evans WK, DeBoer G. Herpes zoster in patients with carcinoma of the lung. *Am J Med* 1982; 73:795-801.
61. Matsumoto R, Yoshida T, Tabata K, Nakagawa S, Yanagisawa N. [A patient with thyroid carcinoma who developed consciousness disturbance during acyclovir administration for herpes zoster] *Rinsho Shinkeigaku* 1996; 36:590-3.
62. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001;32:1481-6.
63. Mauskopf J, Austin R, Dix L, Berzon R. The Nottingham health profile as a measure of quality of life in zoster patients: convergent and discriminant validity. *Qual Life Res* 1994;3: 431-5.
64. Uri Nechama, Greenberg E, Meyer N, Cohen KR. Herpes zoster oticus: treatment with acyclovir. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 101:161-2.
65. Mair IWS, Flugsrud LB. Peripheral palsy and herpes zoster infection. *J Laryngol Otol* 1976; 90: 373-9.
66. Robillard RB, Hilsinger RL, Adour KK. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95: 292-7.
67. Özcan C, Ünal M. Herpes Zoster Otikus (Ramsay Hunt Sendromu): Asiklovir Tedavisi. *Otoskop* 2000; 3:132-134.
68. Pietersen E. Spontaneous course of Bell's palsy. in Fisch U (ed 1); *Facial Nerve Surgery.* Amstelveen, Kugler Medical publications, 1977, pp 337-43.
69. Çelikoyar MM, Üneri C, Şehitoğlu AM. Ramsay-Hunt sendromunda oral acyclovir tedavisi. *Türk ORL Arşivi* 1989; 27:143-4.

70. Stafford FW, Welch AR. The use of acyclovir in Ramsay Hunt syndrome. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 337-40.
71. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, et al. Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone; significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997; 41(3): 353-7.
72. Archambault P, Wise JS, Rosen J, Polomeno RC, Auger N. Herpes zoster ophthalmoplegia. Report of six cases. *J Clin Neuroophthalmol* 1988;8:185-193.
73. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005;20:748-753.
74. Edgerton AE. Herpes Zoster Ophthalmicus; report of cases and review of literature. *Arch Ophthalmol* 1945;34:40-62.
75. Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983;101:42-45.
76. Pavan-Langston D. Herpes zoster antivirals and pain management. *Ophthalmology* 2008;115:S13-20.
77. Copes S, Jones AT. Hemiplegia complicating ophthalmic zoster. *Lancet* 1954;267:898-899.
78. Liesegang TJ. Herpes zoster virus infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:531-5366.
79. Fred FJ. Herpes Zoster in 2007: Treatment and prevention. *JAAPA* November 2007;20(11);21-25.
80. Mounsey AL, matthew LG, Slawson AD. Herpes zoster and postherpetic neuralgia; prevention and management. *Am Fam Physician*. 2005; 72(6): 1075-1080.
81. Gnann Jw Jr, Whitley RJ. Herpes zoster: *new Engl J Med*. 2002; 347(5): 340-346.
82. Johson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ*. 2003; 326(7392): 748-750.
83. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995; 123(2): 89-96.
84. Jackson J, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern med*. 1997; 157(8): 909-912.
85. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents. Chemother*. 1995;39(7): 1546-1553.
86. Shen MC, Lin HH, Lee SS, Chen YS, Chiang PC, Liu YC. Doubleblind, randomized, acyclovir-controlled, parallel-group trial comparing the safety

and efficacy of famciclovir and acyclovir in patients with uncomplicated herpes zoster. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:75-81.


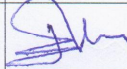
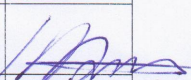
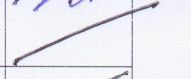
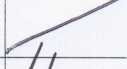
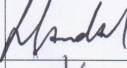
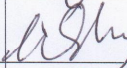
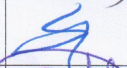
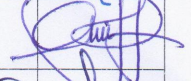
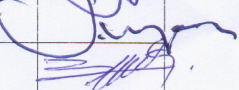
## **8.EKLER**

1. Tez Formu
2. Etik kurul onay formu

	AD-SOYAD	DN	YAŞ	CİNS	BAŞVURU TARİHİ (AY)	DEKAT	ÇOCUK	MEV-SİM	DERMATOMAL DAĞILIM	LOKALİZASYON	PHN	TEDA-Vİ	HOSPİTALİZASYON
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													



**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK  
KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI**  
DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES  
APPROVAL FOR APPLICATION

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>  (APPLICATION INFORMATION)	<b>ARAŞTIRMANIN ADI</b>	"1999-2010 yılları arasında kliniğimizde takip edilen herpes zoster vakalarının retrospektif değerlendirilmesi"		
	<i>TITLE OF THE PROJECT</i>	"Retrospective evaluation of the patients with herpes zoster followed in our clinic for between 1999 and 2010 years"		
	<b>SORUMLU ARAŞTIRICI</b> (AUTHORIZED RESEARCHER)	Doç. Dr. Cihangir Aliagaoglu		
	<b>DiĞER ARAŞTIRMACILAR</b> (OTHER RESEARCHERS)	Dr. Oğuz Küçükçakar		
	<b>ARAŞTIRMA MERKEZİ</b> (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)		
<b>ÇALIŞMA ESASI İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)</b>				
<b>KARAR BİLGİLERİ</b> (INFORMATION OF DECISION)	Karar No (Decision Nr) : 2011/146		Tarih (Date:dd.mm.yyyy) : 02/06/2011	
	Doç. Dr. Cihangir Aliagaoglu sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. (This project was decided to be approved for clinical ethics.)			
<b>Ünvanı/Adı/Soyadı</b> (Members)	<b>Uzmanlık Alanı</b> (Profession)	<b>Kurumu</b> (Institution)	<b>Şerh Açıklaması (Varsa)</b> (Declaratory Clause [if any])	<b>İmza</b> (Signature)
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi		
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi		
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	---		