

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE 18 YAŞ VE
ÜZERİ HERPES ZOSTER TANILI HASTALARIN RİSK
FAKTÖRLERİNİN, KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE HASTALIK
YÜKÜNÜN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Naz ÇAKIR

Aşı Çalışmaları Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2024

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE 18 YAŞ VE
ÜZERİ HERPES ZOSTER TANILI HASTALARIN RİSK
FAKTÖRLERİNİN, KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE HASTALIK
YÜKÜNÜN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Naz ÇAKIR

**Aşı Çalışmaları Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER**

**ANKARA
2024**

ONAY SAYFASI**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE 18 YAŞ VE ÜZERİ
HERPES ZOSTER TANILI HASTALARIN RİSK FAKTÖRLERİNİN,
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE HASTALIK YÜKÜNÜN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ****Öğrenci: Naz ÇAKIR****Danışman: Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER**

Bu tez çalışması 27/05/2024 tarihinde jürimiz tarafından “Aşı Çalışmaları Programı”nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Serhat Ünal* (imza)
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı: *Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver* (imza)
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Prof. Dr. Bircan Kayaaslan* (imza)
(Kurumu)

Üye: *Unvanı. Adı Soyadı* (imza)
(Kurumu)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge Yemişçi Özcan

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

24/06/2024

Naz ÇAKIR

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ay aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Naz ÇAKIR

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Çalışmaları yüksek lisansı sürecimin ilk gününden itibaren benim için bir tez danışmanından çok daha fazlası olan, bakış açısıyla, yol göstericiliği ve vizyonuyla gerek akademik gerekse hayatın her alanıyla ilgili çok şey öğrendiğim, bu süreçte benim için çokça fedakarlık yapan danışman hocam Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver'e,

Yüksek lisans sürecimin ilk gününden itibaren destekleri için Prof. Dr. Serhat Ünal başta olmak üzere tüm Aşı Enstitüsü akademisyenleri ve idari kadrosuna,

Mülakat gününden tez savunmamızı yaptığımız güne kadar desteği için sınıf arkadaşım Betül Saraç Şahin'e, istatistik analizlerimin yapılmasındaki desteği için Dr. Tugay Önal'a, tez çalışmamın yardımcı araştırmacısı olarak, özellikle verilerin toplanması için gösterdiği büyük çaba için Dr. Ezgi Aysu Şahin Mavi'ye

Son olarak, motivasyonel desteklerini her zaman hissettiğim arkadaşlarım ve hayatım boyunca her konuda hep yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Naz Çakır, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde 18 Yaş ve Üzeri Herpes Zoster Tanılı Hastaların Risk Faktörlerinin, Klinik Özelliklerinin ve Hastalık Yükünün Retrospektif Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aşı Çalışmaları Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2024. Bu retrospektif çalışmada, 01/01/2014 ile 31/12/2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde herpes zoster (HZ) tanısı almış hastaların klinik verileri analiz edilmiştir. Veriler geriye dönük olarak toplanmış ve herpes infeksiyonu ile uyumlu ICD.10 kodlarına sahip olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada, HZ tanısı almış hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, hastanede kalış süreçleri ve klinik sonuçları, altta yatan hastalıkları ve tıbbi tedavileriyle ilgili bilgilerin toplanması ve analiz edilmesi ile HZ'nin gerçek hayattaki yönetimi hakkında bilgi toplanması amaçlanmıştır. Çalışma süresi boyunca, HZ tanısı doğrulanmış toplam 740 hasta tespit edilmiştir. Kohortun ortalama yaşı $53,3 \pm 17,6$ yıl olup, vakaların %60,1'ini kadın hastalar oluşturmaktadır. En yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%30,1), diabetes mellitus (%20,9), maligniteler (%17,7) ve kardiyovasküler hastalıklar (%14,5) olarak bulunmuştur. Buna rağmen, hastaların %31,2'sinin belirgin bir klinik geçmişi veya morbiditesi olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların %11,9'u hastanede yatmış ve bu hastaların %5'ine yoğun bakım ünitesi takibi gerekmiştir. Ayrıca, HZ ile takip edilen 740 hastanın 11'i (%1,5) hastanede hayatını kaybetmiştir. En yaygın komplikasyon postherpetik nevralji (%20,7) olup, bunu HZ oftalmikus (%11,5) izlemiştir. Herpetik veziküller en sık torasik bölgede (%54,5) ortaya çıkmıştır. Valasiklovir, hastaların %77'sinde en yaygın olarak reçete edilen tedavi olmuştur. Bu çalışma, HZ'nin yükünü özellikle komorbid koşullara ve risk faktörlerine sahip hastalardaki komplikasyonları vurgulayarak ortaya koymuştur. Yerel epidemiyolojik veriler, etkili tedavi ve önleme stratejilerinin yönlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Herpes Zoster, Risk faktörleri, Klinik seyir, Postherpetik nevralji, Epidemiyoloji

ABSTRACT

Naz Çakır, Retrospective Evaluation of Risk Factors, Clinical Characteristics and Burden of Disease in Patients with Herpes Zoster Aged 18 Years And Older in Hacettepe University Hospitals. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Vaccinology Program Master Thesis, Ankara, 2024. This retrospective study analyzed the clinical data of patients who received care in Hacettepe University Hospitals between January 2014 and December 2022 with the diagnosis of herpes zoster (HZ). Data were collected retrospectively and those with ICD.10 codes compatible with herpes infection were recruited. The study aims to provide insights into the real-world management of HZ with demographic characteristics, clinical features, hospitalization process and outcomes, underlying diseases and medical therapies. During the study period, a total of 740 patients with confirmed HZ were identified. The mean age of the cohort was 53.3 ± 17.6 years, with a predominance of female patients, constituting 60.1% of the cases. Most prevalent comorbidities were hypertension (30.1%), diabetes mellitus (20.9%), followed by malignancies (17.7%), and cardiovascular diseases (14.5%). Still, 31.2% of the patients had no remarkable clinical history or morbidity. Notably, 11.9% of the patients required inpatient care and 5% of those admitted patients required intensive care. Additionally, 11 out of the 740 patients (1.5%) died in the hospital during their follow up with HZ. The most common complication was postherpetic neuralgia (20.7%) followed by HZ ophthalmicus (11.5%). Herpetic vesicles most often appeared in the thoracic area (54.5% of cases). Valacyclovir was the most commonly prescribed treatment (77% of the patients). Our study highlights the burden of HZ, especially highlighting the complications in patients with comorbid conditions and risk factors. Local epidemiological data has critical role in guiding effective treatment and prevention strategies.

Keywords: Herpes Zoster, Risk factors, Clinical progress, Postherpetic neuralgia, Epidemiology

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Herpes Virüslerinin Genel Özellikleri	2
2.2. Varisella Zoster Virüsü	3
2.3. Herpes Zoster	4
2.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.3.2. Etyopatogenez	5
2.3.3. Semptomlar ve Klinik Seyir	6
2.3.4. Komplikasyonlar	8
2.3.5. Tanı	8
2.3.6. Tedavi	9
2.3.7. Korunma	11
3. BİREYLER VE YÖNTEM	14
3.1. Hastalar	14
3.2. Yöntem	14
3.3. İstatiksel Yöntemler	17
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	17
4. BULGULAR	18
4.1. Genel Bulgular	18
4.2. Herpes zoster tanılı hastaların genel özellikleri	18
4.3. Tanısal Süreç	22

4.4. Başvuran Hastaların Bulguları	25
4.4.1. Semptomlar ve Klinik Başvuru	25
4.4.2. Klinik Seyir ve Komplikasyonlar	26
4.4.3. Tedavi	28
4.5. Hastaların COVID-19'a Karşı Aşılama Durumları	29
4.6. Komplikasyonu Olan Hastaların Özellikleri ve Risk Faktörleri	30
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	44
EK-1. Etik Kurul Onayı	
EK-2. Orijinallik Raporu	
EK-3: Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> (Aşı Uygulama Danışma Komitesi)
AIDS	Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu
CMV	Sitomegalovirüs
COVID-19	2019 Coronavirüs Hastalığı
DFA	Direkt immünflorasan testi
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Epstein-Barr virüsü
EKMUD	Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi)
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Küresel Girişimi)
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HHV	Human herpes virüsü
HIB	Hemofilus influenza tip B
HIV	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HPV	Human papilloma virüsü
HSV	Herpes simpleks virüsü
HZ	Herpes zoster
ICD.10	<i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>
IM	<i>Intra muscular</i> (Kas içine)
IVIG	İntravenöz immünoglobulin
KKK	Kızamık kızamıkçık kabakulak
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KSHV	Kaposi sarkom ilişkili herpes virüsü
MI	Miyokard infarktüsü
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MS	Multipl skleroz
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PHN	Postherpetik nevralji

TD	Tetanoz-difteri
TDaP	Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca
VZV	Varisella zoster virüsü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Ülkelere ve yıllara göre herpes zoster insidansı	4
2.2. Varisella zoster virüsü reaktivasyon şeması	6
2.3. Herpes zoster klinik seyir dönemleri	7
4.1. Çalışma akış diyagramı	18
4.2. Herpes zoster hastalarının yıllara göre hasta dağılımı	19
4.3. Herpes zoster hastalarının mevsimlere göre hasta dağılımı	19
4.4. Herpes zoster hastalarının yaş dağılımı	20
4.5. Herpes zoster kaynaklı yatan hastaların servis dağılımı	26
4.6. Herpes zoster hastalarının tutulum yeri	26
4.7. Herpes zoster kaynaklı komplikasyonlar	27
4.8. PHN hastalarının yaş dağılımının toplam kohort ile karşılaştırılması	27

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Herpes virüs ailesi özellikleri	2
2.2. Herpes zoster komplikasyonları	8
2.3. Yetişkinlerde herpes zoster tedavisinde kullanılan ilaçlar	11
2.4. Herpes zoster aşıları	12
2.5. 2024 Erişkin Bağışıklama Rehberi yaşa göre aşı önerileri	13
2.6. 2024 Erişkin Bağışıklama Rehberi risk durumuna göre aşı önerileri	13
3.1. Herpes zoster ilişkili ICD.10 kodları	14
4.1. Herpes zoster hastalarının aylara göre hasta dağılımı.	20
4.2. Herpes zoster hastalarının klinik ve demografik özellikleri	21
4.3. Hastaların klinik ve demografik verilerinin yaşa göre dağılımı	21
4.4. Herpes Zoster hastalarının ilk tanı aldıkları bölüm dağılımı	22
4.5. Herpes zoster hastalarının ICD.10 kodlarına göre dağılımı	23
4.6. Herpes zoster tanıli hastaların Hacettepe Üniversitesi Hastanelerindeki başvuru sayısı	23
4.7. Gecikmiş tanı alan hastalar ile normal tanı alan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması	24
4.8. Gecikmiş tanı alan hastalar ile normal tanı alan hastaların klinik izlemlerinin karşılaştırılması	25
4.9. Komplikasyonların yaş dağılımı	28
4.10. Herpes zoster tanıli hastalarda verilen tedaviler	29
4.11. Tanı konulan bölümlere göre verilen tedavilerin karşılaştırılması	29
4.12. Tüm hastalardaki COVID-19 aşılarının dağılımı	30
4.13. Postherpetik nevralji açısından anlamlı olan bağımsız değişkenler	30
4.14. Akut böbrek hasarı açısından anlamlı olan bağımsız değişkenler	31
5.1. Türkiye’den yapılan çalışmalarda herpes zosterin tutulum bölgelerine göre dağılımı	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Herpes zoster (HZ), etiolojisinde varisella zoster virüsünün (VZV) reaktivasyonunun yer aldığı, özellikle dermatomal dağılım gösteren akut ve ağrılı bir döküntü ile karakterize, genellikle 'Zona' olarak adlandırılan bir hastalıktır. Yaş, cinsiyet, alta yatan hastalıklara göre insidansı artış gösterir. Epidemiyolojik veriler, Amerika'da her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin veya her 3 kişiden birinin yaşam boyu en az bir kez zona geçirdiğini ve riskin %32 olduğunu göstermektedir (1). Herpes zoster için 50 yaş ve üzeri bireyler, komorbid hastalığı bulunanlar, immünsupresif durumlar (örneğin kanser, HIV, immünsupresif tedavi alanlar) ve kadınlar daha yüksek risk altındadır (2).

Hastalık, dorsal sinir ganglionlarında latent evrede olan VZV virüsünün aktifleşmesi ve duyuşal sinir gangliyonları boyunca hareket edip genellikle döküntü ile sonuçlanmasıyla karakterizedir. Başlangıç bulguları arasında, ağrı, döküntü, kaşıntı, kızarıklık olmakla birlikte döküntüsüz de seyredebilir (1). Klinik olarak, döküntü en sık torakal bölgede olmakla birlikte, alt ve üst ekstremitelerde, sakral, servikal veya dissemine zoster şeklinde seyredebilir. Herpes zoster sıklıkla komplikasyonlarla ilerleyebilir (1). Bu komplikasyonlar içerisinde en yaygın görülen komplikasyonu postherpetik nevraljidir (PHN). Bunun yanı sıra Ramsay Hunt sendromu, oftalmik zona, bakteriyel superinfeksiyon, akut böbrek hasarı, karaciğer yetmezliği, ensefalit, vaskülit, fasial parezi gibi ciddi morbidite nedeni olan ve hayatı tehdit eden durumlar oluşturabilir. Tedavi, asiklovir, valasiklovir başta olmak üzere antiviral tedaviler ve destekleyici tedavilerden oluşmaktadır. Ancak değişik komplikasyonlar gelişmesi halinde, antikonvulsanlar, opioidler, trisiklik antidepresanlar ve glukokortikoidler eklenebilir (2).

Tüm bu veriler ışığında HZ yetişkinlerde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır ve epidemiyolojik olarak değerlendirildiğinde ülkemizde aktif sürveyans bulunmaması dolayısıyla güncel veri kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine 01/01/2014 ile 31/12/2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri HZ tanısı konmuş hastaların risk faktörlerini, klinik özelliklerini ve hastalık yükünü retrospektif olarak incelemek ve analiz etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Herpes Virüslerinin Genel Özellikleri

Herpes ailesi, alfaherpesvirüsleri, betaherpesvirüsleri ve gamaherpesvirüsleri olmak üzere üçe ayrılır (3). Alfaherpesvirüsleri, Herpes Simpleks Virüs (HSV) tip 1 ve 2 ve VZV'yi içerir. Kısa replikasyon döngüsüne sahip olmalarıyla beraber geniş bir konak yelpazesini infekte edebilirler. Betaherpesvirüsleri arasında sitomegalovirüs ve insan herpes virüsleri 6 ve 7 bulunur. Bunlar, uzun bir replikatif döngüye ve sınırlı bir konakçı yelpazesine sahiptirler. Gamaherpesvirüsleri ise Epstein-Barr virüsü ve insan herpes virüsü 8'i içerir ve çok sınırlı bir konakçı yelpazesine sahiptirler (Tablo 2.1) (3).

Tablo 2.1. Herpes virüs ailesi özellikleri. (3)

Alt Aile	Özellik	İsim	Hedef hücre tipi
Alphaherpesvirinae	Kısa replikasyon döngüsü ve geniş bir konak havuzu	Herpes simpleks-1 (HSV-1)	Mukoepitelyal
		Herpes simpleks-2 (HSV-2)	Mukoepitelyal
		Varisella zoster virus (VZV)	Mukoepitelyal
Betaherpesvirinae	Uzun replikasyon döngüsü ve sınırlı konak havuzu	Sitomegalovirus (CMV)	Epitel, monosit, lenfosit
Betaherpesvirinae		Herpes lenfotropik virus	T lenfosit ve diğer
Betaherpesvirinae		Human herpes virus-7 (HHV-7)	T lenfosit ve diğer
Gammaherpesvirinae	Çok sınırlı konak havuzu	Human herpes virus-8 (HHV-8)	Endotelial hücre
Gammaherpesvirinae		Kaposi sarkom- ilişkili herpes virus (KSHV)	
Gammaherpesvirinae		Epstein-Barr Virus (EBV)	B lenfosit, epitel

Herpes virüslerinin bilinen 100'den fazla çeşidi bulunmaktadır. Ancak, bunların sadece 8'i insanları infekte eder (3):

- Herpes simpleks virüs tip 1 ve 2 (HSV)
- Varisella zoster virüsü (VZV)
- Sitomegalovirüs (CMV)
- Epstein-Barr virüsü (EBV)
- İnsan herpes virüsü 6, varyant A ve B (HHV-6)
- İnsan herpes virüsü 7 (HHV-7)
- İnsan herpes virüsü 8 (HHV-8)
- Kaposi sarkomu virüsü (KSHV)

Ayrıca, nadiren insanları infekte eden bir maymun virüsü de bulunmaktadır, Tüm herpes virüsleri belirli dokularda latent olarak kalabilir; bu dokular, her bir virüs için karakteristiktir (1,3).

Herpes virüslerinin dört katmanlı bir yapısı vardır. Geniş, çift sarmallı DNA genomunu içeren bir çekirdek, kapsomerlerden oluşan bir ikosapentahedral kapsülle çevrilidir. Kapsit, tegument adı verilen amorf bir protein kaplamayla çevrilidir. Bir glikoprotein taşıyan lipid çift tabakalı zarla kaplanmıştır. Çoğalma sürecinde, transkripsiyon, genom replikasyonu ve kapsid montajı konak hücre çekirdeğinde gerçekleşir. Genler belirli bir sırayla çoğalır: İlk olarak düzenleyici proteinleri kodlayan erken genler, sonra viral DNA'nın replikasyonu için enzimleri kodlayan erken genler ve son olarak yapısal proteinleri kodlayan geç genler gelir. Tegument ve zar, virionun hücrenin çekirdeğinden veya endoplazmik retikulumdan tomurcuklandığı anda kazanılır. Virionlar Golgi kompleksi aracılığıyla hücre zarına taşınır ve uygun virionlar salındıkça konak hücre ölür. Bazı hücre tiplerinde ise virüs latent bir durumda kalabilir ve latent viral genom herhangi bir zamanda reaktif olabilir. Ancak reaktivasyon mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (3).

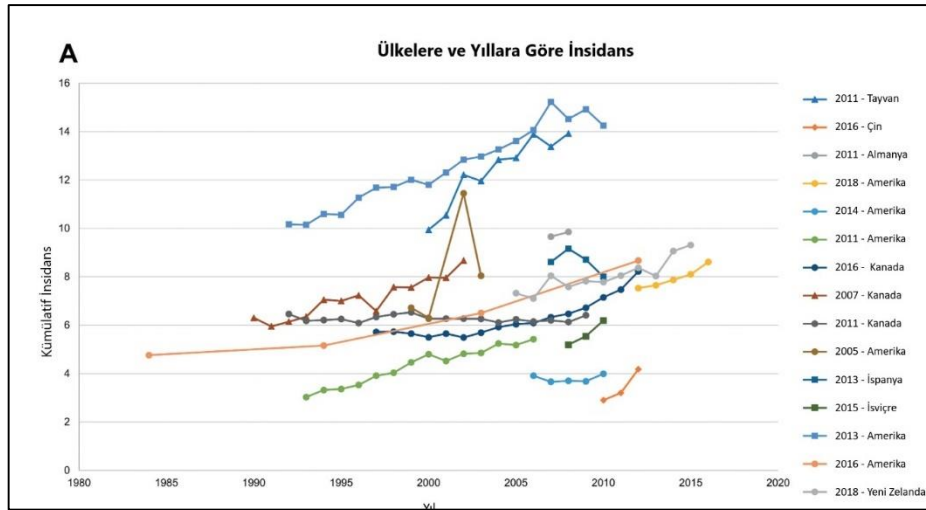
2.2. Varisella Zoster Virüsü

Varisella zoster virüsü herpesvirus ailesinin üyesidir ve genomu yaklaşık 125.000 temel çift düz çift dikişli DNA'ya sahipken, nükleokapsidi 162 kapsomerden oluşur (4). Virüs ve birincil infeksiyonu varisella (su çiçeği) ile sonuçlanır. Virüs, çevrede kısa bir süre hayatta kalır (5). Diğer herpesvirüsleri gibi, VZV birincil infeksiyondan sonra vücutta latent bir infeksiyon olarak duyu sinir ganglionlarında kalır. Latent infeksiyon reaktif olabilir ve HZ (veya zona) olarak ortaya çıkabilir. Terim, ilk kez M.Ö. 25 civarında-M.S 50 civarında yaşamış olan Celsus tarafından kullanılmıştır. Varisella (suçiçeği) ile HZ arasındaki klinik ilişkilerin gözlemlenmesi 1888'de James von Bokay tarafından yapılmıştır; çocuklar, su çiçeği ile temas etmemiş olsalar da HZ hastası bir kişiyle temas ettikten sonra su çiçeğine yakalanmışlardır (5). 1954'te Thomas Weller, varisella ve zona hastalarının veziküler sıvısından VZV'yi hücre kültüründe izole etmiştir. Ancak, HZ'nin latent VZV'nin reaktivasyonu sonucu ortaya çıktığı hipotezi ancak 1965'te Edgar Hope-Simpson tarafından öne sürülmüştür (5,9).

2.3. Herpes Zoster

2.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Herpes zoster genellikle 50 yaş üstü bireylerde, immünesupresif durumlarda (HIV/AIDS, kanser tedavisi gören hastalar, organ transplantasyonu yapılanlar) ve kadınlarda daha sık görülür (6). Mevsimsel bir seyir göstermemektedir. Özellikle yaş ilerledikçe, HZ gelişme riski artmaktadır. Tüm Dünya'dan 69 çalışmanın incelendiği bir meta analizde kümülatif HZ insidansının 2,9-19,5/1000 olduğu, hastalığı geçirme riskinin aşılammamış popülasyonda yaşam boyunca yaklaşık olarak %20-30 olduğu gösterilmiştir (7). Dünyanın farklı ülkelerindeki HZ insidansının yıllar içerisindeki değişim eğrileri Şekil 2.1'de gösterilmiştir (8).



Şekil 2.1. Ülkelere ve yıllara göre herpes zoster insidansı (8).

Türkiye'deki ulusal aşılama programına 2013 yılında tek doz varisella aşısının dahil edilmesi, varisella ve HZ vakalarında önemli değişikliklere yol açmıştır. Varisella aşısının ulusal aşı programına girmesi öncesindeki ve sonrasındaki insidanslar karşılaştırıldığında, çocuklarda varisella vakalarında belirgin bir azalma görülmüştür (10). Beş yaşından küçük çocuklarda varisella yıllık insidansının 2011'de 100.000 çocuk başına 290 iken, 2019'da 100.000 çocuk başına 24'e gerilediği gösterilmiştir (10). Ayrıca, 6 ile 17 yaş arası çocuklarda da varisellanın yıllık insidansının önemli ölçüde düştüğü izlenmiş, bununla birlikte, yetişkin nüfusta varisella insidansında önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir (10). Herpes zoster vakaları açısından,

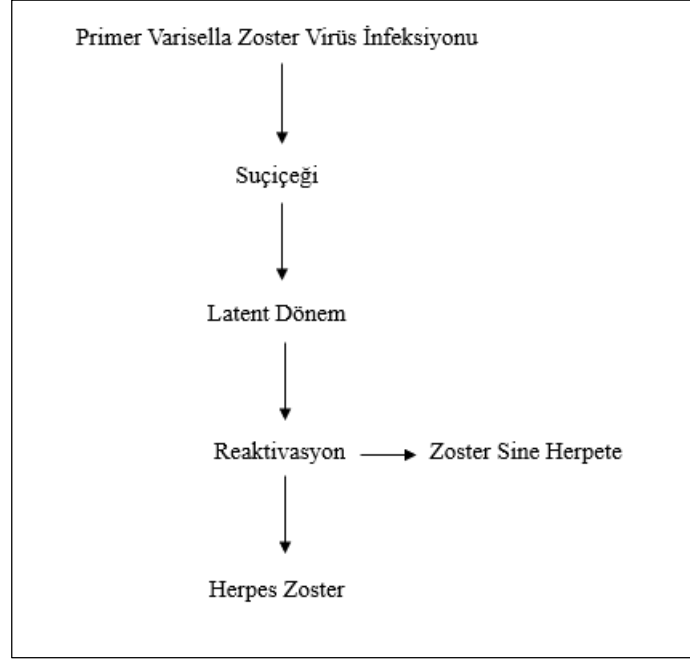
çocuklarda yıllık insidanda önemli bir değişiklik olmazken, yetişkin nüfusta, özellikle 18-44 yaş arası grupta, belirgin bir artış görülmüştür (10).

2.3.2. Etyopatogenez

Alfa herpesviridae cinsine ait bir insan herpes virüsü olan VZV, hücrelerle güçlü bir şekilde bağlantılıdır ve epitel hücreleri, T lenfositleri ve ganglion nöronları da dahil olmak üzere sadece insan hücrelerini infekte eder (1). Varisella zoster virüsü çocuklarda yaygın ve bulaşıcılığı olan suçiçeği infeksiyonu olarak bilinir ve hava yoluyla, yaralanma veya doğrudan temas ile bulaşır. Varisella için inkübasyon süresi 10 ila 21 gün arasında değişir ve klinik infeksiyon 1 ila 4 gün içerisinde deri döküntüsünün ortaya çıkmasıyla başlar (11). Primer infeksiyon sırasında virüs kan dolaşımı, deri, ağız mukozası ve lenf düğümlerine yayılır. Sonuçta, ciltte veziküler döküntüler oluşmasına eşlik eden viremi gelişir. Bu içi sıvı dolu lezyonlar başlangıçta veziküllerin oluşmasından, kabuklu lezyonların gelişmesine kadar ve deri yaralanmalarına yol açan farklı bir dizi aşamayı gösterir (11).

Primer infeksiyon sonrasında VZV dorsal kök ganglionlarında, kafatası sinir ganglionunda ve enterik sinir sistemindeki diğer otonom ganglionlarda yerleşir. Hücrel immüitenin azalması, özellikle T hücre proliferasyonunun azalması, virüsün latensisi ve reaktivasyonunda önemli rol oynar (11). Bu sebeple ileri yaş, HIV infeksiyonu (yardımcı T hücrelerinin azalması sebebiyle) ve immüsupresif tedavi alanlar gibi hücrel bağışıklık yanıtı zayıflamış kişilerde HZ riski artar. Sinir hücrelerinin inflamasyonu ve nekrozu virüsü reaktive eder, virüs duyuşal sinir boyunca hareket eder, nöronal hasara neden olur ve ilgili dermatomda herpes zoster döküntüsünü oluşturur (Şekil 2.2) (12).

Bu klinik tablonun yanı sıra VZV reaktivasyonu her zaman zona ile sonuçlanmaz. İç organları, enterik sinir sistemini ya da otonom sinir sistemini etkiler, ancak bunlar deriye projeksiyon yapmazlar. İlk VZV'den sonra reaktivasyonun döküntü olmadan ağrılı seyrine de "Zoster Sine Herpete" adı verilir (Şekil 2.2).

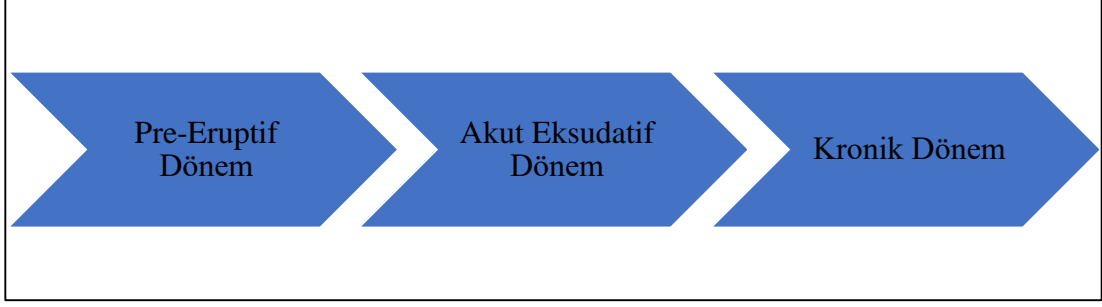


Şekil 2.2. Varisella zoster virüsü reaktivasyon şeması.

2.3.3. Semptomlar ve Klinik Seyir

Herpes zoster tipik olarak tek taraflı, şerit şeklinde bir ağrı ve döküntü ile başlar. İnfeksiyon genellikle gövdenin bir yarısında görülür ve rahatsızlık verici bir yanma hissi ile birlikte olabilir. Diğer semptomlar arasında ateş, halsizlik ve genel bir rahatsızlık hissi bulunabilir. Herpes zoster nadiren göz, kulak veya beyin gibi diğer organları etkileyebilir, bu da ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir (13). En yaygın semptom, ağrı olup genellikle döküntüden günler veya haftalar önce başlar. Zonklayıcı, sızlama tarzında, kesici, yanıcı tipte olmak üzere farklı ağrı çeşitleri vardır. Allodini ve hiperaljezi sıktır.

Herpes zoster, genellikle üç belirgin evrede seyreder: pre-eruptif dönem, akut eksudatif dönem ve kronik dönem olarak sınıflandırılır (Şekil 2.3.) (2).



Şekil 2.3. Herpes zoster klinik seyir dönemleri (2).

Pre-eruptif dönem:

Pre-eruptif dönem, genellikle belirgin semptomların ortaya çıkmasından birkaç gün öncesine kadar sürebilir. Bu dönemde, hastalar genellikle ağrı, karıncalanma, kaşıntı veya yanma hissi gibi spesifik olmayan semptomlar yaşarlar. Bu semptomlar genellikle tek bir dermatom boyunca sınırlıdır ve döküntünün nerede ortaya çıkacağını belirler (14). Bazı hastalar ayrıca hafif ateş, halsizlik, baş ağrısı, fotofobi ve genel bir rahatsızlık hissi gibi sistemik semptomlar da yaşayabilirler. Genelde döküntü başlamadan önceki 2-3 günlük süreyi oluşturur (14).

Akut eksudatif dönem:

Akut dönem, genellikle döküntünün başlamasıyla birlikte başlar ve bu dönem yaklaşık 2-4 hafta olarak sürebilir. Döküntü genellikle eritematöz bir taban üzerinde makülopapuler/veziküler döküntü şeklinde olur. Bu dönemde aşırı hassasiyet ve kaşıntı olur, veziküller ülserleşir ve ardından kurur. Bu dönem en bulaşıcı dönemdir (15). Hastalar genellikle yoğun ağrı yaşarlar, ağrı non-steroid anti-inflamatuar ilaçlara (NSAİİ) yanıt vermez ve bazıları nörolojik semptomlar yaşayabilirler.

Kronik dönem:

Kronik dönem, genellikle ağrının 4 hafta ve üzerinde sürdüğü, bazı olgularda aylar boyu seyreden dönemdir. Bu dönem şiddetli ağrı ile karakterizedir ve sekel bırakabilir. Hastalar disestezi, parestezi ve bazen şok benzeri hisler tarif edebilir (15).

Herpes zoster tipik klinik bulguların yanı sıra dissemine HZ, orta hattı geçen bilateral HZ ve döküntüsüz HZ gibi atipik klinik bulgulara da sebep olabilir (16).

2.3.4. Komplikasyonlar

Herpes zosterin komplikasyonları yaşlı popülasyon ve immünsupresif bireylerde daha yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanın hayat kalitesini ciddi derecede etkileyen komplikasyonlardan en sık rastlanan PHN'dir. Döküntüler iyileştikten sonra dahi şiddetli ağrının devam ettiği bir klinik tablo ile karakterizedir (17).

Diğer komplikasyonlar, gösterdiği belirti ve VZV reaktivasyon bölgesine göre Tablo 2.2'de belirtilmiştir. Komplikasyon riski, hastanın yaşına ve bağışıklık durumuna bağlı olarak artabilir (17).

Tablo 2.2. Herpes zoster komplikasyonları (17).

Komplikasyon	Belirtiler	Varisella Zoster Virüsü Reaktivasyon Bölgesi
Aseptik menenjit	Baş ağrısı	Kranial sinir V
Akut böbrek hasarı		
Bakteriyel süperinfeksiyon	Streptokok veya stafilokok kaynaklı selülit	Herhangi bir duyuşal ganliyon
Ensefalit	Serebral arter vaskülit, konfüzyon, nöbetler, geçici iskemik atak, inme	
Fasiyal paralizi	Tek taraflı yüz felci	Kranial sinir VII
İşitme bozukluğu	İşitme kaybı	Kranial sinir VIII
Nöropati	Zayıflık, diyafram felci, nörojenik mesane	Herhangi bir duyuşal ganliyon
Postherpetik nevrâlji	90 gün sonra devam eden ağrı	Herhangi bir duyuşal ganliyon
Ramsay Hunt sendromu	Kulak ağrısı, ön dilde uyuşukluk, yüz felci	Kranial sinir VII genikülat ganliyonu ve kranial sinir VIII'e yayılım
Oftalmik tutulum	Keratit, episklerit, konjonktivit, üveit, Akut retinal nekroz, optik nörit, akut glokom	Kranial sinir II, III veya V

2.3.5. Tanı

Herpes zoster tanısı genellikle klinik olarak konmaktadır. Herpes zosterin prodrom döneminde tanınması zor olsa da tipik döküntülü görünümü tanıya yardımcı olur. Genel olarak test gerekli değildir, ancak tekrarlayan ağrısız lezyonları olan hastaların herpes simpleks açısından test edilmesi düşünülebilir (18). Hastanın yaşı, cinsiyeti, suççeği geçirme öyküsü ve tek taraflı, tipik veziküler döküntü tanı sürecinde yardımcı olur. İmmün yetmezlikli hastalarda görülebilecek yaygın lezyonların ayırıcı tanısında ya da atipik klinik tabloların ayırt edilmesinde de laboratuvar testlerin kullanılması düşünülebilir. Test ayrıca, kontakt dermatit ve dermatitis herpetiformis

gibi diğer veziküler dermatozlardan HZ'yi ayırt etmede de yardımcı olur. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), direkt immünofloresan testi (DFA), deri biyopsisi ve viral kültür atipik HZ'nin laboratuvar tanı testleridir (18).

Polimeraz zincir reaksiyonu, veziküler sıvıda VZV DNA'sını tespit edebilir ve bu nedenle HZ için en duyarlı ve özgül tanı testi olarak kabul edilir, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü (sırasıyla %95 ve %100) ve kısa sürede sonuç vermesi (genellikle bir gün) nedeniyle tercih edilir. Veziküler lezyon, kan, plazma, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve bronkoalveoler lavajdan elde edilen sıvı örneklerinde uygulanabilir (19).

Direkt floresan testi, PCR'ye alternatif olarak kullanılabilir. Viral kültürle karşılaştırıldığında yüksek duyarlılığı, düşük maliyeti ve kısa sürede sonuç vermesi nedeniyle tercih edilir. Herpes zoster miyeliti olan hastalarda, virüs izolasyonu kan veya BOS sıvısından yapılamaz (20). Bu nedenle, HZ miyeliti tanısı, belirli bir dermatom üzerinde döküntünün klinik görünümü ile transvers miyelit klinik özelliklerinin ve omurganın manyetik rezonans görüntülemesinin bir araya gelmesiyle konulabilir. Segmental zoster paralizisinde, ağrılı dermatomal döküntünün ve kas zayıflığı belirtilerinin birlikte olmasıyla tanı doğrulanabilir. Elektromiyografi, etkilenen bölgedeki akut denervasyonu gösterebilir (20).

2.3.6. Tedavi

Herpes zoster tedavisi antiviral ilaçlar, ağrı yönetimi, hastanın genel sağlık durumunun desteklenmesi ve komplikasyonların önlenmesi üzerine kuruludur. Antiviral tedavi hastalığın süresini kısaltır ve komplikasyon riskini azaltır (21). En sık görülen komplikasyon PHN'dir. Ağrı yönetimi için NSAİİ'ler, opioid analjezikler veya antikonvülsanlar reçete edilmektedir (21).

Antiviral tedavilerde, asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir oral olarak ilk tercih edilen antiviral ajanlardır. Asiklovir tedavisi, yetişkinlerde oral tedavide günde 5 kez 800 mg olarak, valasiklovir, oral tedavide günde 3 kez olmak üzere 1000 mg ve famsiklovir 500 mg günde 3 kez 7 gün olmak üzere reçetelenir. Valasiklovirin oral biyoyararlanımı asiklovire oranla 3-5 kat daha fazladır. Antivirallerin etki

mekanizması viral DNA replikasyonunun bloke edilmesidir. Viral timidin kinaz ve/veya DNA polimerazdaki mutasyonlar asiklovir direncinden sorumludur (21).

Yan etki profili açısından incelendiğinde renal toksisite halinde doz şeması değişikliği önerilir. İmmüno-compromize hastalarda tedavi intravenöz asiklovir ile tedavi devam eder, tedavi 10 mg/kg intravenöz olarak günde 3 kez 8 saatte bir olmak üzere verilir. Renal toksisitesi olmayan tek antiviral brivudindir.

Oftalmik tutulumu olan hastalarda gansiklovir kullanılabilir (21). Glukokortikoidler, akut zoster ataklarında, Ramsay Hunt sendromunda ve oftalmik tutulumlarda tedaviye eklenir (19). Özellikle fasiyal paralizi olan hastalarda asiklovir ve prednizolon ile kombine tedavide başarılı sonuçlar gözlenmiştir. Glukokortikoidlerin, PHN insidansı üzerine etkisi bulunmaz (21).

Analjezikler, PHN başta olmak üzere oluşan ağrıyı azaltmak üzere kullanılırlar. NSAİİ'ler ve parasetamol hafif-orta derecede oluşan ateş ve ağrı için kullanılır. Opioidler şiddetli ağrı semptomlarında kullanılırken, trisiklik antidepresanlar, gabapentin ve pregabalin nöropatik ağrıyı kontrol etmede kullanılmaktadırlar (22).

Topikal tedavide lidokain içeren preparatlar, kapsaisin, aynı zamanda antibiyotikli kremler aktif olarak kullanılmaktadır (22). Bunun yanı sıra farmakolojik tedaviye ek hastaların istirahati, lokal basınç uygulamaları ve sıcak kompres gibi yöntemler de tedavi sürecine fayda sağlamaktadır. (23).

Kullanılan ilaçlar, doz şemalarına göre Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Yetişkinlerde herpes zoster tedavisinde kullanılan ilaçlar (2, 24-26).

Antiviraller	Doz Şeması
Asiklovir	800 mg x5/gün oral 500 mg x3/gün iv 10 mg/kg 8 saate 1/7-10 gün iv**
Valasiklovir	1000 mg x3/gün oral
Famsiklovir	500 mg x3/gün oral
Brivudin	125 mg/gün oral
Kortikosteroidler	
Prednizolon	40-60 mg/gün oral 1-6 günlük tedavi (7.günden sonra tedavi gün sayısına göre değişiklik gösterir)
Analjezikler	
NSAİİ	400 mg oral x 4*6 kez/gün oral (günlük 2400 mg geçmeyecek şekilde)
Parasetamol	325-1000 mg x 4*6 kez/gün oral (günlük 4000 mg geçmeyecek şekilde)
Opiodler (Tramadol)	Tramadol: 50 mg x1*2 kez/gün oral
Trisiklik antidepresenlar	Amitriptilin: 25 mg /gün
Antikonvülsanlar (Gabapentin, Pregabalin)	Gabapentin: 300-600 mg x 3 kez/gün oral Pregabalin: 150-300 mg x 2-3 kez/gün oral
Topikal tedavi	
Lidokain	Günde 3 kez topikal
Kapsaisin	Günde 4 kez topikal

Kısaltmalar: NSAİİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaç

** ciddi, hastanede yatarak izlenen ve immünkompromize hastalarda

2.3.7. Korunma

Herpes zosterden korunma, özellikle risk altındaki bireylerin korunması ve PHN gelişmesini önlemek için önemlidir. Elli yaş ve üzeri yetişkinler için tavsiye edilen rekombinant zoster aşısı, VZV'nin reaktivasyon riskini azaltabilir ve hastalığın şiddetini hafifletebilir (27).

Dünyada sırasıyla geliştirilen ve onay alan iki aşı olmuştur. İlki, canlı-atenüe VZV aşısıdır (Zostavax; Merck, Kenilworth, NJ, USA), ikincisi ise rekombinant adjuvan içeren VZV glikoprotein E subunit aşısıdır. 2020 yılı itibari ile kullanımda sadece rekombinant zoster aşısı bulunmaktadır. Bu aşılar arasındaki farklar, türü, içeriği, saklama koşulları, raf ömrü, doz şeması, uygulama yolu, ruhsat otoriteleri tarafından onayları, Dünya ve Türkiye'deki durumu aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 2.4) (Shingrix, GlaxoSmithKline, London, UK) (27).

Tablo 2.4. Herpes zoster aşıları (28-30).

Özellikler	Canlı-Atenué Aşı (Zostavax)	Rekombinant, Adjuvanlı Aşı (Shingrix)
Aşı türü	Sulandırıldıktan sonra, 1 doz (0.65 mL) 19400 PFU ₂ 'dan az olmayan canlı, zayıflatılmış varisella zoster virüsü (Oka/Merck suşu) içermektedir	Rekonstitüsyondan sonra bir dozda (0,5 mL) bulunan içerik: Varisella zoster virüsü glikoprotein E antijeni
Aşı içeriği	Liyofilize toz içeren flakon ve çözücü içeren kullanıma hazır enjektör Beyaz toz ve steril, berrak, renksiz çözücü	Enjeksiyonluk süspansiyon için toz ve süspansiyon Beyaz toz ve opalesan renksiz ila soluk kahverengimsi sıvı süspansiyon
Saklama koşulları	-50°C ile -15°C arasında	+2°C ile +8°C arasında
Raf ömrü	18 ay (Hazırlandıktan sonra aşı derhal kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kullanım döneminde +20°C ile +25°C arasındaki sıcaklıklarda saklandığında 30 dakika süren stabilite gösterilmiştir.)	36 ay (Rekonstitüsyondan sonra aşı hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, normalde 2°C ila 8°C'de en fazla 6 saattir. 30°C'de 24 saat boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi kanıtlanmıştır.)
Doz şeması	1 doz	2 doz, ilk dozdan sonra en az 2-6 bırakacak şekilde
Uygulama yolu ve yeri	Subkutan & tercihen deltoid kas	Kas içine & tercihen deltoid kas
Gebelik kategorisi	C	C
Reaktojenisite	Düşük	Yüksek
Herpes zostere karşı etkililik	%51,3	%97,2
Post herpetik nevraljiye karşı etkililik	%66,5	%91,2
Koruma süresi	-	≥10 yıl
FDA onayı	2006 yılında ruhsat onayı almıştır. 18 Kasım 2020'den itibaren Amerika'da ruhsatlı değildir.	2017'de 50 yaş üzeri erişkinlerde 2 doz, 2021 itibari 18 yaş ve üzeri artmış HZ riski olan yetişkinlerde 2 doz
ACIP önerisi	60 yaş ve üzerine 2020 itibari ile ürün ruhsatlı olmadığı için öneri kaldırılmıştır.	50 yaş ve üzerinde 2 doz önerilmektedir. 18 yaş ve üzeri artmış HZ riski olan yetişkinlerde 2 doz
Türkiye ruhsat onayı	18.03.2013 tarihinde Türkiye'de ruhsat almıştır. Şu anda aktif olarak ruhsatı bulunmamaktadır.	21.03.2024 tarihinde Türkiye'de ruhsat almıştır.
Türkiye'deki endikasyonu	Yok	50 yaş ve üzeri yetişkinler, 18 yaş ve üzeri artmış HZ riski olan yetişkinlerde HZ ve post-herpetik nevraljinin önlenmesinde endikedir.

Kısaltmalar: VZV: Varisella Zoster Virüsü, HZ: Herpes Zoster FDA: Amerika İlaç Gıda Ajansı ACIP: Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesi

Ülkemizdeki 18 derneğin temsil edildiği Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu tarafından geliştirilen Erişkin Bağışıklama Rehberi 2024 yılı önerilerine göre rekombinant HZ aşısı, HZ için riskin artmış olduğu 18-50 yaş grubundaki bireyler ile 50 yaş ve üzeri tüm yetişkinlere 2-6 ay arayla 2 doz olarak önerilmiştir (Tablo 2.5) (31).

İmmüsupresyonu, asplenisi, romatolojik hastalıkları ve diğer kronik hastalıkları ve HIV enfeksiyonu olan kişilerde ve sağlık çalışanlarında rutin olmamakla birlikte risk faktörlerine göre uygulanması önerilir. Gebelerde ve solid organ transplantı olan kişilerde özel bir öneri olmayıp, hastaların ve hekimin isteğine göre önerilir (Tablo 2.6) (31).

Tablo 2.5. 2024 Erişkin Bağışıklama Rehberi yaşa göre aşı önerileri (31).

Aşı	Yaş			
	19-26	27-49	50-64	≥65
Td	Her 10 yılda bir rapel doz			
Tdap	1 doz			
Mevsimsel grip (İnfluenza)	Her sonbaharda 1 doz			
Konjuge pnömokok (PCV13)	1 doz			1 doz
Polisakkarit pnömokok (PPSV23)	5 yıl arayla 2 doz			1 doz
Hepatit B	3 doz (0, 1, 6. Ay)			
Hepatit A	2 doz (0, 6. Ay)			
Rekombinant zoster	2 doz		2-6 ay arayla 2 doz	
Suçiçeği	1 ay arayla 2 doz			
KKK	1 veya 2 doz			
Meningokok ACWY	1 veya 2 doz (0, 2. ay)			
Meningokok B	2 veya 3 doz			
Haemophilus influenzae tip b (Hib)	1 veya 3 doz (0, 1, 2. ay)			
Human papilloma virus (HPV)	3 doz (0, 2, 6. ay)			
COVID-19	Aşı türüne göre 2 ya da 3 doz sonrası güncel öneriye göre rapel			
	Tüm erişkinlere uygulanması önerilir			
	Risk faktörü veya belirli endikasyonu olan erişkinlere uygulanması önerilir			

Tablo 2.6. 2024 Erişkin Bağışıklama Rehberi risk durumuna göre aşı önerileri (31).

Aşı	Sağlık çalışanı	Gebe	İmmüsupresyon	Aspleni	SOT ^a	Romatolojik Hastalıklar	Kronik Hastalıklar	HIV enfeksiyonu (CD4<200/mm ³)	HIV enfeksiyonu (CD4≥200/mm ³)
Td/Tdap									
İnfluenza									
Pnömokok									
Hepatit B									
Hepatit A									
Rekombinant Zoster									
Suçiçeği									
KKK									
Meningokok									
Hib									
HPV									
COVID-19									
	Uygulanması önerilir								
	Risk faktörleri, endikasyonlar ve yaş grubuna göre uygulanması önerilir								
	Kontrendikedir								
	Özel bir öneri bulunmayıp kişinin isteği ve hekimin önerisine göre uygulanabilir								

^a: Solid organ transplantasyonu

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışma, 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine başvuran HZ ilişkili ICD.10 kodlarına sahip 18 yaş ve üzeri erişkin hastaları kapsamaktadır.

Dahil olma kriterleri

- Herpes zoster tanısını kapsayan ICD.10 kodlarından en az birine sahip olmak
- 18 yaş ve üzerinde olmak

Dışlanma kriterleri

- Yoktur

3.2. Yöntem

Etik Kurul onayının alınmasını takiben çalışma için belirlenmiş olan zaman diliminde HZ ilişkili en az bir ICD.10 tanı koduna sahip 18 yaş üstü erişkinlerin dosya numaraları Bilgi İşlem Müdürlüğü'nden temin edilmiştir. Bu hastalara ait veriler, dosya numaraları üzerinden retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) içindeki kayıtlardan elde edilmiştir. Hastaların tanımlayıcı kişisel bilgileri ve kimlik verileri alınmadan veriler anonim bir şekilde veri toplama formuna kaydedilmiştir. HBYS'deki anamnez, tetkik ve epikrizlerden iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı verilerin iki kez kontrol edilmesi suretiyle HZ tanısı teyit edilen hastalar analiz edilmek üzere hazırlanmıştır.

Herpes zosteri kapsayan ICD.10 kodları aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Herpes zoster ilişkili ICD.10 kodları

ICD.10 Kodları
B02 Zoster [herpes zoster]
B02.0 † Zoster ensefaliti (G05.1*)
B02.1 † Zoster menenjitisi (G02.0*)
B02.2† Zoster, diğer, merkezi sinir sistemi tutulumu ile birlikte
B02.3† Zoster göz hastalığı
B02.7 Dissemine zoster
B02.8 Zoster, diğer komplikasyonlarla birlikte
B02.9 Zoster, komplikasyonsuz
B00.0 Eczema herpetikum
B00.1 Herpes virüs veziküler dermatiti
B00.2 Herpes virüs gingivostomatiti ve faringotonsilliti
B00.3† Herpes virüs menenjitisi (G02.0*)
B00.4† Herpes virüs ensefaliti (G05.1*)
B00.5† Herpes virüs göz hastalığı
B00.7 Dissemine herpes virüs hastalığı
B00.8 Herpes virüs enfeksiyonu, diğer formlar
B00.9 Herpes virüs enfeksiyonu, tanımlanmamış
B01.0 Varisella menenjitisi (G02.0*)
B01.1 Varisella ensefaliti (G05.1*)
B01.2 Varisella pnömonisi (J17.1*)
B01.8 Varisella, diğer komplikasyonlarla birlikte
B01.9 Varisella, komplikasyonsuz

Tanımlar:

Postherpetik nevralji: Döküntüden sonra en az 90 gün boyunca devam eden dermatomal dağılımda ağrı (32).

Ramsay-Hunt sendromu: Genellikle yüz sinirlerini etkileyen ve dış kulak yolunun içindeki ve dışındaki sinirlerin iltihaplanmasıyla karakterize sendrom (33).

Akut böbrek hasarı: 48 saat içinde serum kreatininde 0,3 mg/dl ya da %50 yükselme (34).

Parezi: Varisella zoster virüsünün neden olduğu bir enfeksiyon sonrasında bir kişinin kas gücünün kısmen veya tamamen kaybolması durumu (35).

Vaskülit: Varisella zoster virüsünün neden olduğu bir enfeksiyon sonrasında kan damarlarının iltihaplanması (Özellikle temporal arterler olmak üzere beyin damarları etkilenebilir) (36).

Oftalmik tutulum: Trigeminal sinirin oftalmik dalının VZV tarafından tutulduğu durum (37).

Miyokard infarktüsü (MI): Genellikle koroner arterlerin tıkanması sonucu kalp kasının bir kısmının kan ve oksijen kaybı nedeniyle öldüğü bir durum (38).

Bakteriyel süperinfeksiyon: Bir viral infeksiyonun üzerine bir bakteri infeksiyonunun eklenmesi durumu (39).

Akut solunum yetmezliği: Parsiyel oksijen basıncının 60 mmHg'nın altında ve/veya parsiyel karbondioksit basıncının 45 mmHg'nın üstünde olması ile karakterize akut gelişen durum (40).

Akut karaciğer yetmezliği: Karaciğerin hızlı ve ani işlev kaybı sonucu sentez işlevlerinin bozulması (INR $\geq 1,5$) ve ensefalopati ile karakterize tablo (41).

Sepsis: Sepsis, organ yetmezliğine neden olan vücudun infeksiyonlara karşı verdiği kontrolsüz bir bağışıklık yanıtıdır (42).

Ensefalit: Ensefalit, beyin dokusunun iltihaplanmasıyla karakterize bir durum (43).

Dissemine zoster: Hasta kayıtlarında 'dissemine zoster' tanısı yazılmış olan hastalardır.

İmmüsupresyon: İmmüsupresyon, bağışıklık sistemini baskılayan veya zayıflatan bir durumu ifade eder. Bu çalışmada immüsupresif hastalığı olan, (malignite, romatolojik hastalıklar, HIV, solid organ transplantı vb) immüsupresif ilaç tedavisi alan ve kayıtlarında glukokortikoid aldığı belirtilen hastalardır.

İndeks ziyaret: Hastanın tanı aldığı ilk viziti ifade eder.

Gecikmiş tanı: Çalışma tasarımına göre tanı almadan önceki 90 gün içinde hastaneye üç veya daha fazla başvurusu olan hastalar 'gecikmiş tanı' grubu olarak tanımlanmıştır.

Yatan hasta: Tablo 3.1' deki ICD.10 kodları ile ilişkili olarak hastaneye yatan ya da komorbid hastalıklar sebebiyle hastaneye yattıkları süre dahilinde HZ tanısı alan hastalardır.

3.3. İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel analizlerin tümü IBM SPSS Statistics 24.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%), sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR), minimum ve maksimum değerleri ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analizleri ve Ki-kare testi (Pearson Ki-Kare ve gerekli durumlarda Fisher Exact Test) kullanılmıştır. İki grupta sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelenmiştir. İki grup karşılaştırmaları; normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde bağımsız gruplar T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Prediktör faktör analizi için ilgili bağımsız değişkenlerle lojistik regresyon analizi yapılmıştır

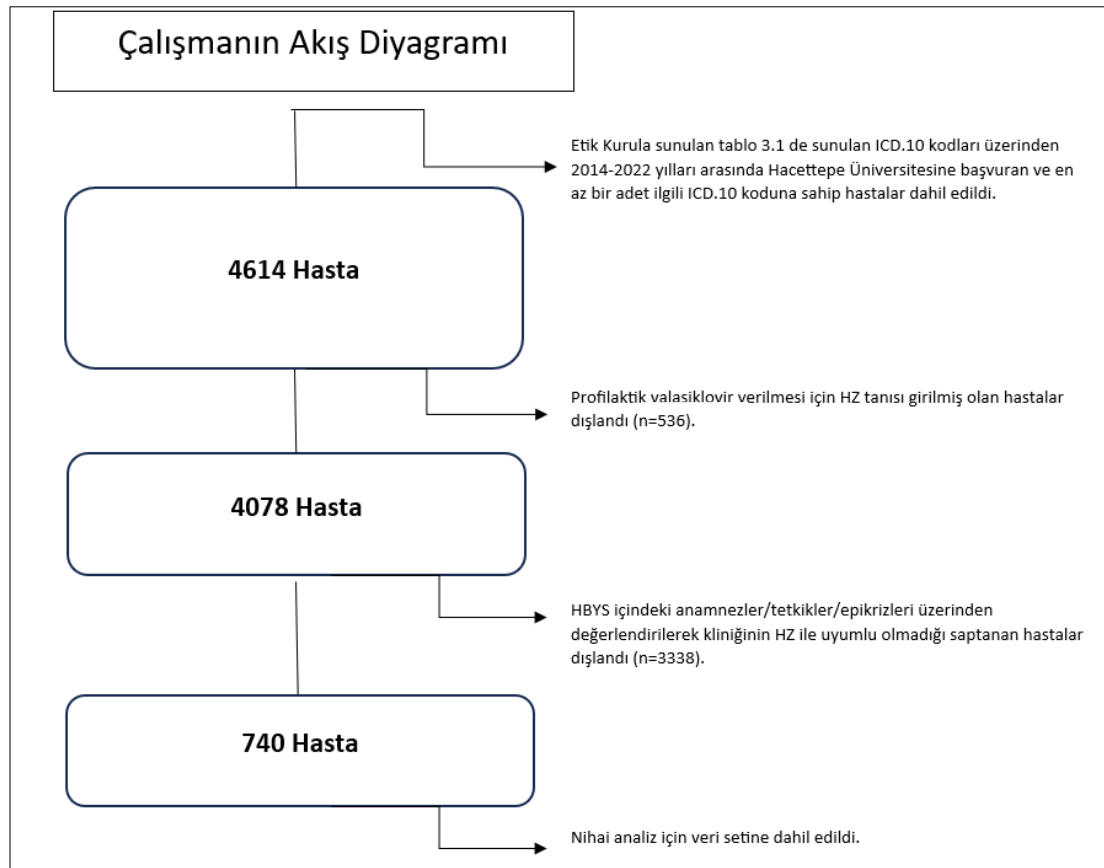
3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na başvurulmuştur. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 23/214 proje numaralı çalışma 21.03.2023 tarihli toplantıda 2023/05-06 sayılı onay ile etik açıdan uygun bulunmuştur (Ek-1).

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

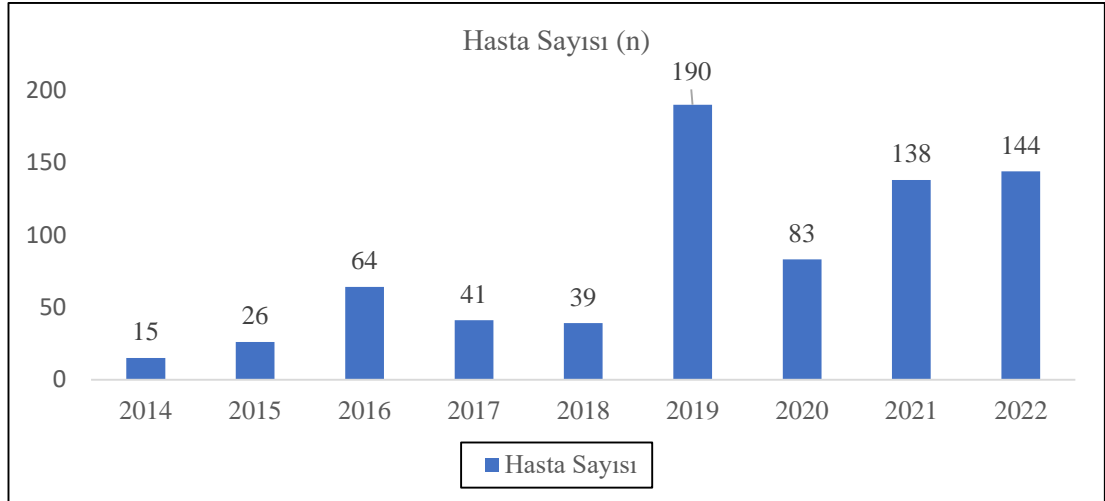
Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine 01/01/2014 ile 31/12/2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri hastaların retrospektif değerlendirilmesi için veriler aşağıdaki çalışma akış diyagramına göre incelenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışma akış diyagramı.

4.2. Herpes zoster tanımlı hastaların genel özellikleri

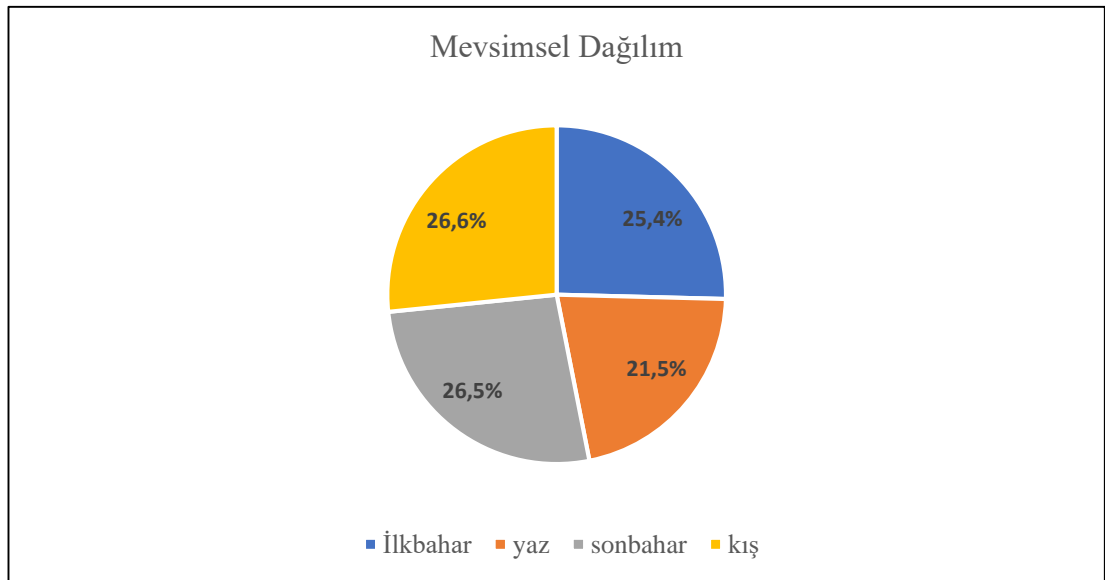
Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine 1/01/2014 ile 31/12/2022 tarihleri arasında başvuran 740 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların yıllara göre sıklığı incelendiğinde %25,7 (n=190) ile 2019 yılı ilk sırada, %19,5 (n=144) ile 2022 yılı ikinci sırada ve %18,7 (n=138) ile 2020 üçüncü sırada yer almaktadır (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Herpes zoster hastalarının yıllara göre hasta dağılımı.

2014-2022 yılları içerisinde tüm başvuran hastaların aylara ve mevsimlere göre dağılımında en yüksek başvurunun %10,3 ile Aralık ayında, onu takiben %9,7 ile Ocak ayında olduğu gösterilmiştir. En az başvuru olan aylar ise %6,2 ile Temmuz ve %6,62 ile Şubat aylarındadır (Tablo 4.1.)

Mevsimsel olarak incelendiğinde, kış %26,6 (n=197) ve sonbahar %26,5 (n=196) aylarında en yüksek sayıda HZ vakası gözlemlenmiştir (Şekil 4.3.).

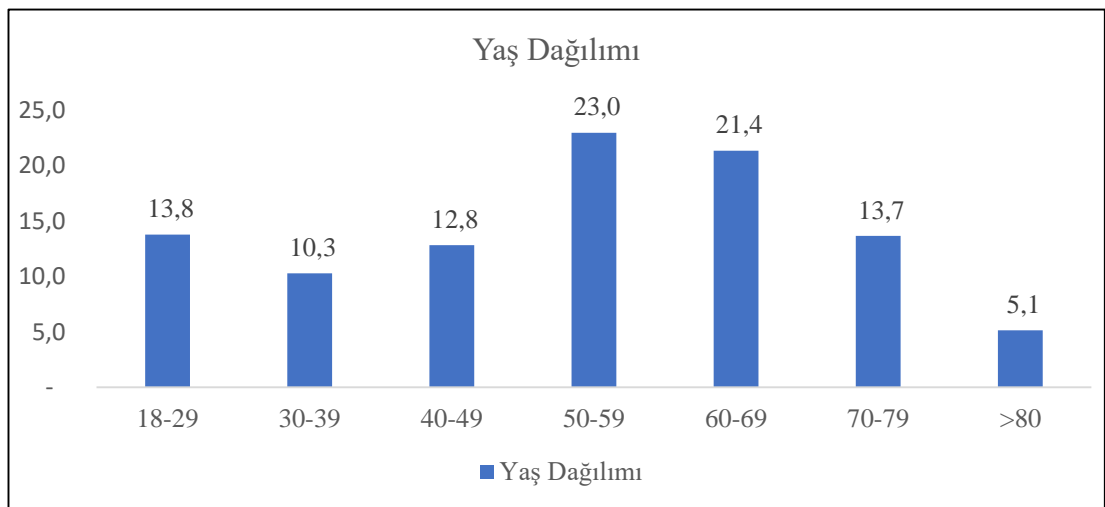


Şekil 4.3. Herpes zoster hastalarının mevsimlere göre hasta dağılımı.

Tablo 4.1. Herpes zoster hastalarının aylara göre hasta dağılımı.

Aylar	n (%)
Ocak	72 (9,7)
Şubat	49 (6,6)
Mart	64 (8,7)
Nisan	55 (7,4)
Mayıs	69 (9,3)
Haziran	52 (7,0)
Temmuz	46 (6,2)
Ağustos	61 (8,2)
Eylül	65 (8,8)
Ekim	70 (9,5)
Kasım	61 (8,2)
Aralık	76 (10,3)
Toplam	740 (100)

Hastaların cinsiyet dağılımı incelendiğinde 445'inin (%60,1) kadın, 295'inin (%39,9) erkek olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 53,3 yıl iken en yüksek HZ vaka sayısı 50-59 yaş hasta grubunda (n=170, %23,0) ve 60-69 yaş hasta grubunda (n=158, %21,4) izlenmiştir (Şekil 4.4). En sık eşlik eden hastalıkların başında %30,1 (n=223) ile hipertansiyon, %20,9 (n=155) diabetes mellitus, %18 (n=133) ile maligniteler ve %17,7 (n=131) ile immünsupresif tedaviler ve hastalıklar gelmektedir. Glukokortikoid alma öyküsüne sahip hastaların sayısı 82 (%11,1) kemoterapi/radyoterapi alma öyküsüne sahip olanların sayısı 91'dir (%12,3). Hastaların %31,2'sinde (n=231) eşlik eden herhangi bir hastalık bulunmamaktadır. Bu hastaların %64,9'unun 50 yaşın altında olduğu gösterilmiştir. Sadece 9 hastanın gebe ve 4 hastanın laktasyon döneminde olduğu kayıtlara geçmiştir. Herpes zoster karşı aşılansız sadece bir hasta saptanmıştır.

**Şekil 4.4.** Herpes zoster hastalarının yaş dağılımı.

Tablo 4.2. Herpes zoster hastalarının klinik ve demografik özellikleri.

	n= 740
Yaş (Ortalama±SS)	53,3 ±17,6
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	445 (60,1)
Erkek	295 (39,9)
Eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Hipertansiyon	223 (30,1)
Diabetes mellitus	155 (20,9)
Maligniteler	133 (18,0)
İmmüsupresyon	131 (17,7)
Kardiyovasküler hastalıklar	107 (14,5)
Kronik böbrek hastalıkları	75 (10,1)
Otoimmün romatolojik hastalıklar	65 (8,8)
KOAH/Astım	37 (5,0)
Solid veya hematolojik transplantasyon	23 (3,1)
Serebrovasküler hastalıklar	17 (2,3)
HIV/AIDS	7 (0,9)
Tiroid hastalıkları	68 (9,2)
Hiperlipidemi	43 (5,8)
Diğer*	61 (8,2)
Yok	231 (31,2)

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

*Diğer Hastalıklar (n=61) içerisinde anksiyete, bipolar bozukluk, benign prostat hiperplazisi (BPH), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, epilepsi, gastrit ülseri, glokom, kist hidatik, migren, MS, osteoporoz, psöriyazis, rosacea, ülseratif kolit, venöz yetmezlik, vertigo ve vitiligo bulunmaktadır.

Tablo 4.3. Hastaların klinik ve demografik verilerinin yaşa göre dağılımı

	50 yaş ve üzeri n=467	50 yaş ve altı n=273
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	275 (61,8)	170 (38,2)
Erkek	189 (64,1)	106 (35,9)
Eşlik eden hastalıklar, n (%)		
Hipertansiyon	208 (93,3)	15 (6,7)
Diabetes mellitus	142 (91,6)	13 (8,4)
Maligniteler	108 ((81,2)	25 (18,8)
İmmüsupresyon	95 (72,5)	36 (27,5)
Kardiyovasküler hastalıklar	101 (94,4)	6 (5,6)
Kronik böbrek hastalıkları	68 (90,7)	7 (9,3)
Otoimmün romatolojik hastalıklar	45 (69,2)	20 (30,8)
KOAH/Astım	27 (73,0)	10 (27,0)
Solid veya hematolojik transplantasyon	13 (56,5)	10 (43,5)
Serebrovasküler hastalıklar	13 (76,5)	4 (23,5)
HIV/AIDS	2 (28,6)	5 (71,4)
Tiroid hastalıkları	54 (79,4)	14 (20,6)
Hiperlipidemi	40 (93,0)	3 (7,0)
Diğer*	41 (67,2)	20 (32,8)
Yok	81 (35,1)	150 (64,9)

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

*Diğer Hastalıklar (n=61) içerisinde anksiyete, bipolar bozukluk, benign prostat hiperplazisi (BPH), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, epilepsi, gastrit ülseri, glokom, kist hidatik, migren, MS, osteoporoz, psöriyazis, rosacea, ülseratif kolit, venöz yetmezlik, vertigo ve vitiligo bulunmaktadır.

4.3. Tanısal Süreç

Başvuran hastaların 359'nun (%48,5) HZ tanısının Dermatoloji Polikliniği'nde konulduğu, bunun ardından 232'sinin (%31,4) ile tanılarının Acil (Erişkin) Polikliniği'nde konduğu tespit edilmiştir. Üçüncü sırada ise 44 (%6) hastanın tanı konduğu İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği bulunmaktadır. **Tablo 4.4.** Herpes zoster hastalarının ilk tanı aldıkları bölüm dağılımı.

Tablo 4.4. :Herpes Zoster Hastalarının ilk tanı aldıkları bölüm dağılımı

Tanı Bölüm Adı	n (%)
Acil (Erişkin)	232 (31,4)
Aile Hekimliği	22 (3,0)
Alerji ve İmmunoloji	1 (0,1)
Anestezi	1 (0,1)
Beytepe Hastanesi	4 (0,5)
Dermatoloji	359 (48,5)
İnfeksiyon Hastalıkları	44 (6,0)
Fizik Tedavi	2 (0,3)
Gastroenteroloji	3 (0,4)
Genel Cerrahi	2 (0,3)
Genel Dahiliye	7 (0,9)
Geriatri	8 (1,1)
Göz Hastalıkları	6 (0,8)
Hematoloji	7 (0,9)
Kadın Doğum	1 (0,1)
Kardiyoloji	1 (0,1)
Kulak Burun Boğaz	2 (0,3)
Medikal Onkoloji	12 (1,6)
Nefroloji	5 (0,7)
Nöroloji	5 (0,7)
Nöroşirüji	1 (0,1)
Preventif Onkoloji	1 (0,1)
Radyasyon Onkoloji	1 (0,1)
Romatoloji	13 (1,8)

Hastalara konular tanılar tablo 3.1'de belirtilen ICD.10 kodları üzerinden incelendiğinde tüm uzmanlıklarda en sık konulan tanının %81,1 (n=600) ile "B02.9 Zoster, komplikasyonsuz" tanısı olduğu saptanmıştır. Hastaların %7,8'ine (n=58) "B00.9 Herpes virüs enfeksiyonu, tanımlanmamış" tanısı konmuş, %4,7 (n=35) hastaya da "B00.1 Herpes virüs veziküler dermatiti" tanısı konmuştur.

Tablo 4.5. Herpes zoster hastalarının ICD.10 kodlarına göre dağılımı

ICD.10 Kodları	n (%)
B02 Zoster [herpes zoster]	0
B02.0 † Zoster ensefaliti (G05.1*)	1 (0,1)
B02.1 † Zoster menenjitisi (G02.0*)	0
B02.2† Zoster, diğer, merkezi sinir sistemi tutulumu ile birlikte	0
B02.3† Zoster göz hastalığı	3 (0,4)
B02.7 Dissemine Zoster	2 (0,3)
B02.8 Zoster, diğer komplikasyonlarla birlikte	16 (2,2)
B02.9 Zoster, komplikasyonsuz	600 (81,1)
B00.0 Eczema herpetikum	2 (0,3)
B00.1 Herpes virüs veziküler dermatiti	35 (4,7)
B00.2 Herpes virüs gingivostomatiti ve faringotonsilliti	1 (0,1)
B00.3† Herpes virüs menenjitisi (G02.0*)	0
B00.4† Herpes virüs ensefaliti (G05.1*)	1 (0,1)
B00.5† Herpes virüs göz hastalığı	3 (0,4)
B00.7 Dissemine herpes virüs hastalığı	1 (0,1)
B00.8 Herpes virüs enfeksiyonu, diğer formlar	7 (0,9)
B00.9 Herpes virüs enfeksiyonu, tanımlanmamış	58 (7,8)
B01.0 Varisella menenjitisi (G02.0*)	0
B01.1 Varisella ensefaliti (G05.1*)	0
B01.2 Varisella pnömonisi (J17.1*)	0
B01.8 Varisella, diğer komplikasyonlarla birlikte	0
B01.9 Varisella, komplikasyonsuz	10 (1,4)

Çalışma kapsamında incelenen hastaların Hacettepe Üniversitesi Hastanelerindeki toplam başvuru sayıları tablo 4.5’de özetlenmiştir. Ortalama toplam başvuru sayısı $2,0 \pm 2,1$ ’dir. İki hastanın ise 25’er kez başvuruları olduğu kayıtlara geçmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Herpes zoster tanımlı hastaların Hacettepe Üniversitesi Hastanelerindeki başvuru sayısı.

Herpes Zoster Tanımlı Hastaların Hacettepe Üniversitesi Hastanelerindeki Başvuru Sayısı	n (%)
1 başvuru	394 (53,2)
2 başvuru	182 (24,6)
3 başvuru	91 (12,3)
4 başvuru	27 (3,6)
5 başvuru	14 (1,9)
6 başvuru	12 (1,6)
7 başvuru	5 (0,7)
8 başvuru	2 (0,3)
9 başvuru	1 (0,1)
10 başvuru	2 (0,3)
11 başvuru	2 (0,3)
12 başvuru	3 (0,4)
13 başvuru	1 (0,1)
14 başvuru	1 (0,1)
15 başvuru	1 (0,1)
25 başvuru	2 (0,3)

Tanı almadan önceki 90 gün içinde hastaneye üç veya daha fazla başvurusu olan hastalar 'gecikmiş tanı' grubu olarak tanımlanmıştır ve bu şekilde tanı alan hasta sayısı 52'dir. Gecikmiş tanı almayan hastalarla (n=688) gecikmiş tanı alan hastalar (n=52) karşılaştırıldığında, malignite ve immüsupresif hastalığı olan/tedavi alanların daha fazla gecikmiş tanı aldığı görülmüştür (p<0.05) (Tablo 4.6). Ek olarak, hastaneye yatış ve yatış süresi açısından değerlendirildiğinde, gecikmiş tanı alanların anlamlı şekilde daha fazla hastanede yattığı (%23 vs %11) ve hastaneye yatış sürelerinin gecikmiş tanı grubunda 12,9 gün iken, diğer grupta 8,1 gün olduğu izlenmiştir (p<0,05) (Tablo 4.7). Gecikmiş tanılı gruptaki hastalar normal tanılı hastalarla karşılaştırıldığında, ağrı en sık görülen semptom (sırasıyla, %96 ve %84, p<0,05), PHN ise en sık görülen komplikasyondur (sırasıyla, %42 ve %19, p<0,05).

Tablo 4.7. Gecikmiş tanı alan hastalar ile normal tanı alan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması.

	Gecikmiş Tanı alan Herpes Zoster Hastaları n= 52	Normal Tanılı Herpes Zoster Hastaları n= 688	p
Yaş (Ortalama±SS)	55,5 ± 15,9	53,2 ± 17,7	0,407
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	37 (71)	408 (59)	0,092
Erkek	15 (29)	280 (41)	
Eşlik Eden Hastalıklar, n (%)			
Maligniteler	17 (32,7)	115 (16,7)	0,004
Hipertansiyon	16 (30,8)	207 (20,0)	0,918
İmmüsupresyon	15 (28,8)	115 (16,7)	0,027
Diabetes mellitus	10 (19,2)	145 (21,1)	0,753
Kardiyovasküler hastalıklar	10 (19,2)	97 (14,1)	0,313
Kronik böbrek hastalıkları	8 (15,4)	67 (9,7)	0,193
Otoimmün romatolojik hastalıklar	4 (7,7)	60 (8,7)	0,799
KOAH/Astım	4 (7,7)	32 (4,7)	0,326
Solid veya hematolojik transplantasyon	3 (5,8)	20 (2,9)	0,251
Serebrovasküler hastalıklar	3 (5,8)	14 (2,0)	0,083
HIV/AIDS	0	7 (1,0)	0,465

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

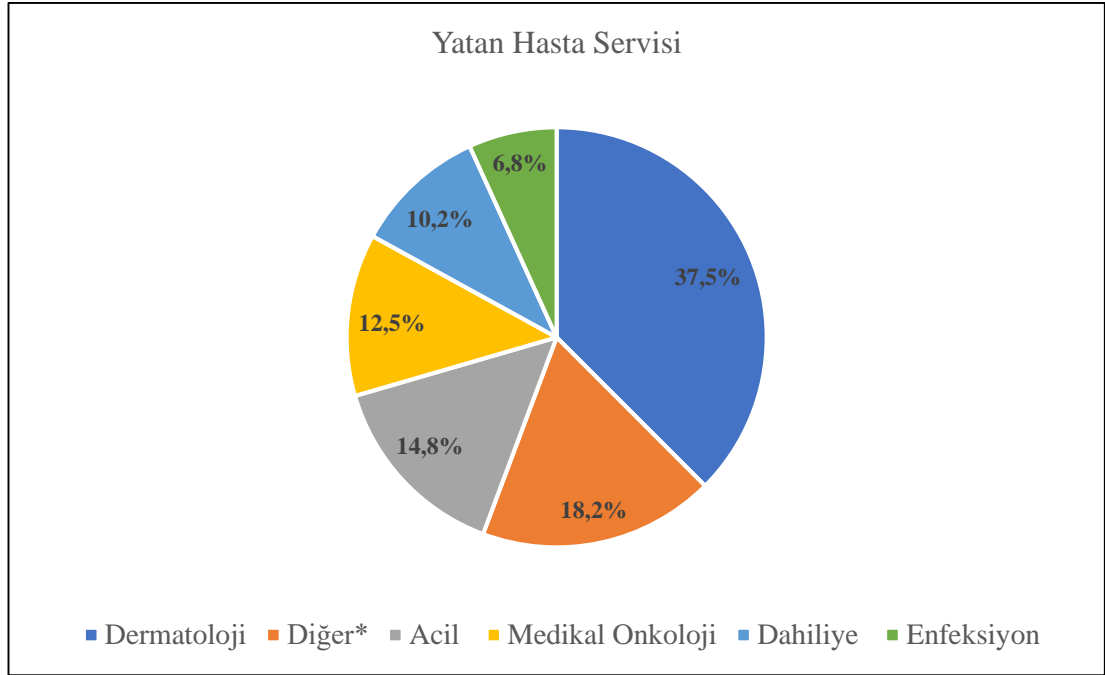
Tablo 4.8. Gecikmiş tanı alan hastalar ile normal tanı alan hastaların klinik izlemlerinin karşılaştırılması.

	Gecikmiş Tanı alan Herpes Zoster Hastaları n= 52	Normal Tanılı Herpes Zoster Hastaları n= 688	p
Hastalık ciddiyeti ile ilişkili parametreler, n (%)			
Hastanede yatış	12 (23,1)	76 (11,0)	0,01
Yoğun bakım ünitesi	1 (1,9)	3 (0,4)	0,16
Mekanik ventilasyon	1 (1,9)	1 (0,2)	0,01
Mortalite	2 (3,8)	9 (1,3)	0,145
Hastanede yatış süresi, gün	12,9	8,1	<0,05

4.4. Başvuran Hastaların Bulguları

4.4.1. Semptomlar ve Klinik Başvuru

Kliniğe başvurdukları ilk semptomları açısından incelendiğinde HZ hastalarının %85,1'inde (n=630) ağrı ve %93,6'sında (n=693) döküntü, %28,5'inde (n=211) kaşıntı ve %11,5'inde (n=85) oftalmik tutulum bulunmaktadır. Başvuran hastaların %11,9'u (n=88) hastaneye yatarak tedavi almışlardır. Hastaların ortalama yatış süresi 8,8±7,5 gündür. Hastaneye yatan HZ tanılı hastaların %37,5'i dermatoloji servisinde, %14,8'i acil serviste, %12,5'i ise medikal onkoloji servisinde izlenmiştir. Bu hastalardan 4 tanesinin (%0,5)'i yoğun bakım ünitesi yatışı olmuş, 2 (%1) hasta mekanik ventilasyonda takip edilmiş ve 11 hasta (%1,5) mortalite ile sonuçlanmıştır.

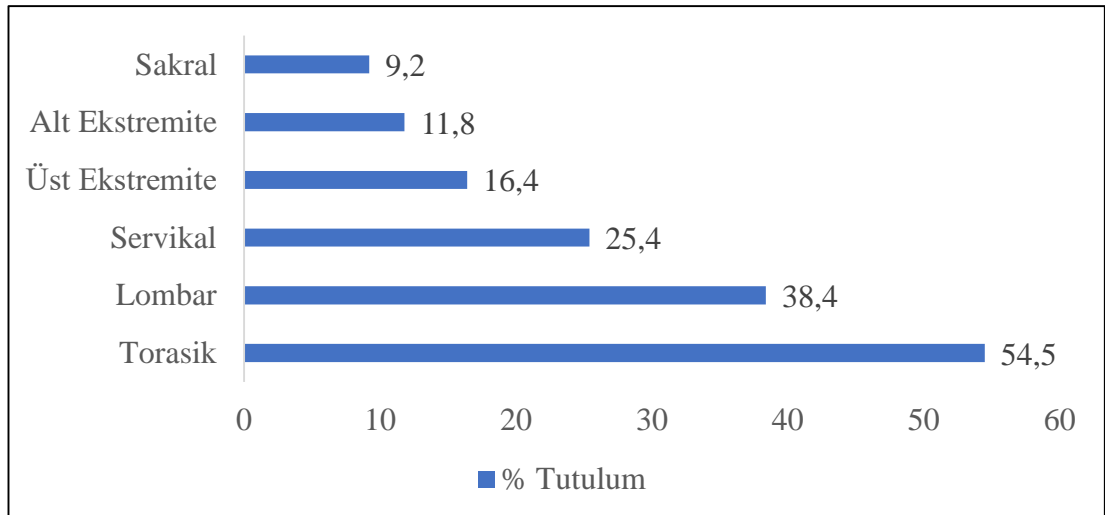


Şekil 4.5. Herpes zoster kaynaklı yatan hastaların servis dağılımı.

*Diğer yatan hasta servisleri, genel cerrahi, geriatri, göz hastalıkları, hematoloji, kadın doğum, kulak burun boğaz, nefroloji, nöroloji, nöroşiruji, romatoloji ve ürolojidir.

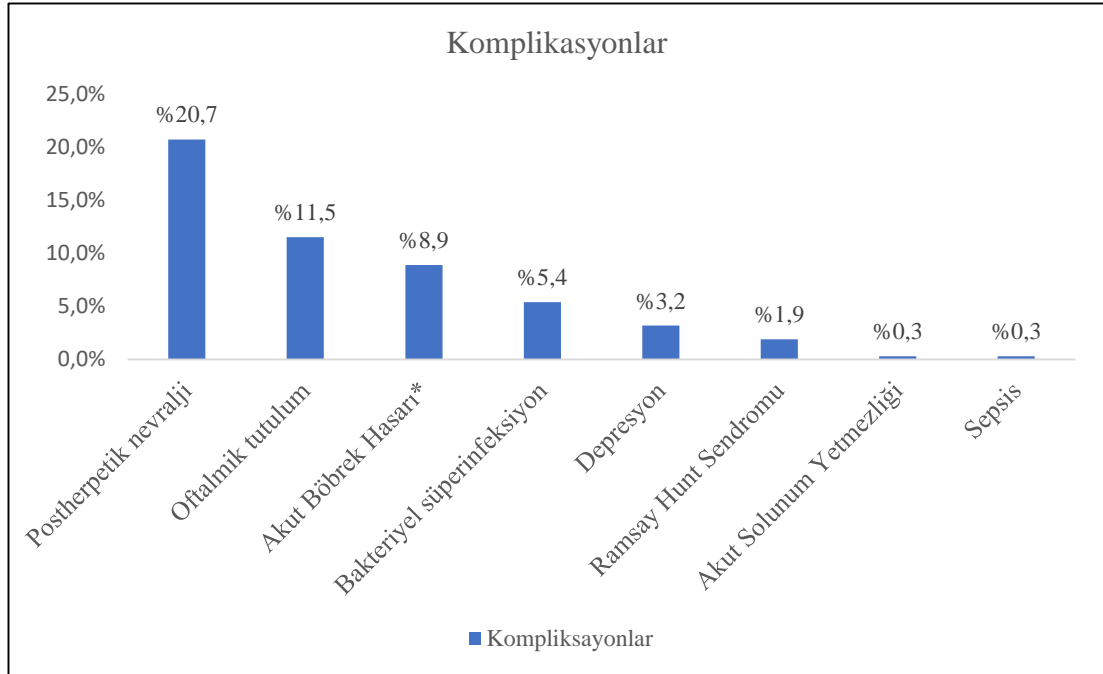
4.4.2. Klinik Seyir ve Komplikasyonlar

Herpes zoster tanısı almış olan hastalarda en sık tutulum torasik bölgede %54,5 (n=403) görülürken, en nadir tutulum ise %9,2 (n=68) sakral bölgede gerçekleşmiştir (Şekil 4.6). Hastaların %3,5'unda ise dissemine zoster izlenmiştir.

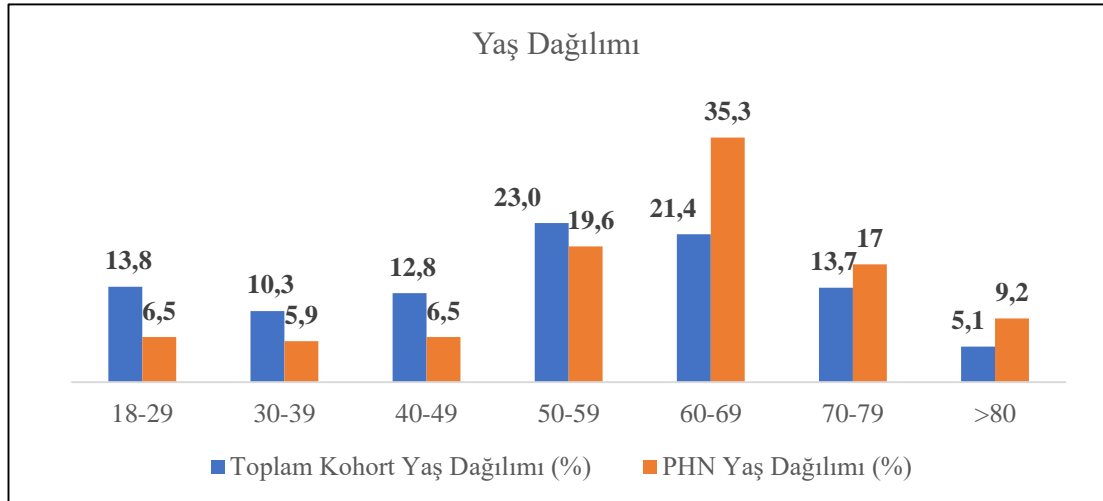


Şekil 4.6. Herpes zoster hastalarının tutulum yeri (Bir hastada birden fazla dermatom ve alan tutulmuş olabilir.)

Hastaların %20,7'sinde (n=153) PHN olduğu gösterilmiştir. Bu kohortta HZ ilişkili vaskülit, inme, MI, parezi, akut karaciğer yetmezliği ve ensefalit izlenmemiştir. Tüm komplikasyonlar Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Herpes zoster kaynaklı komplikasyonlar (Bir hastada birden fazla komplikasyon gelişmiş olabilir).



Şekil 4.8. PHN hastalarının yaş dağılımının toplam kohort ile karşılaştırılması.

Postherpetik nevralji komplikasyonu olan 153 hastanın yaş dağılımı Şekil 4.8'de gösterilmiştir. PHN komplikasyonu olan hastaların % 81,1'i (n=124) ve oftalmik tutulumu olan hastaların %62,4'ü (n=53) 50 yaş ve üzerindedir. (Şekil 4.8)

Akut böbrek hasarı olan 66 kişinin % 51'nin (n=33) kronik böbrek hastalığı bulunmamaktadır.

Tablo 4.9. Komplikasyonların yaş dağılımı.

Komplikasyonlar	Toplam hasta sayısı	50 yaş ve üzeri hasta sayısı ve toplam içindeki oranı (n, %)	50 yaş altı hasta sayısı ve toplam içindeki oranı (n, %)
Post Herpetik Nevralji (PHN)	n=153	124 (81,1)	29 (19,9)
Oftalmik Tutulum	n=85	53 (62,4)	32 (37,6)
Akut Böbrek Hasarı	n=66	55 (83,3)	11 (16,7)
Bakteriyel süperenfeksiyon	n=40	29 (72,5)	11 (27,5)
Depresyon	n=24	20 (83,3)	4 (16,7)
Ramsay Hunt Sendromu	n=14	9 (64,3)	5 (35,7)
Akut solunum yetmezliği	n=2	2 (100)	0
Sepsis	n=2	2 (100)	0

4.4.3. Tedavi

Hastaların veri kayıtlarında yetersizlik nedeniyle tedavi verilen hastaların %4,1'ne (n=30) reçete edilen ilaç bilgisine ulaşılamamıştır.

En az bir antiviral tedavisi alan hasta oranı %89,7'dir (n=664). Hastaların %77'ine (n=570) valasiklovir reçete edilirken, %19,6'sına asiklovir reçete edilmiştir (Tablo 4.8). Famsiklovir ve sorivudin (Türkiye'de ruhsatlı değildir) tedavi seçenekleri arasında kullanılmamıştır.

En az bir topikal antibiyotikli krem, antibiyotik veya antifungal alan hasta oranı %70,7'dir (n=523). Hastaların %68,9'una (n=510) topikal antibiyotikli krem reçetelenmiştir. Hastaların %10,4'una (n=77) antibiyotik reçetelendirilirken, %3,9'una (n=29) antifungal reçete edilmiştir.

Ağrı palyasyonu için en az bir ilaç (parasetamol, NSAİİ, pregabalin ya da gabapentin) alan hasta oranı %43,6'dir (n=323). Hastaların %14,9'una (n=110) pregabalin veya gabapentin, %40,3'ünde (n=298) parasetomal veya NSAİİ tedavisi verilmiştir. Tüm tedavi detayları Tablo 4.8'de belirtilmiştir.

Tablo 4.10. Herpes zoster tanılı hastalarda verilen tedaviler.

	n(%)
Asiklovir	145 (19,6)
Valasiklovir	570 (77,0)
Famsiklovir	0 (0)
Gansiklovir	7 (0,9)
Valgansiklovir	4 (0,5)
Brivudin	26 (3,5)
Sorivudin	0(0)
Topikal antibiyotikli krem	510 (68,9)
Antibiyotik	77 (10,4)
Antifungal tedavi	29 (3,9)
IVIG	5 (0,7)
İlaç (bilinmiyor)	30 (4,1)
Gabapentin /pregabalin	110 (14,9)
Parasetamol/NSAİİ	298 (40,3)

IVIG: İntravenöz immünglobulin, NSAİİ: Non-steroid antiinflatuar ilaç. Bir hasta birden fazla tedavi alıyor olabilir.

Hastaların tanı aldıkları bölüme göre reçete edilen ilaçlarının dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.11. Tanı konulan bölümlere göre verilen tedavilerin karşılaştırılması.

	Acil n(%)	Dermatoloji n (%)	Diğer n (%)	p
Asiklovir	56 (24,1)	50(13,9)	39 (26,2)	0,001
Valasiklovir	174 (75,0)	297 (82,7)	99 (66,4)	0,0001
Gansiklovir	6 (2,6)	0 (0)	1 (0,7)	0,006
Valgansiklovir	1 (0,4)	1 (0,3)	2 (1,3)	0,318
Brivudin	3 (1,3)	17 (4,7)	6 (4,0)	0,079
Antibiyotik (topikal)	147 (63,4)	292 (81,3)	71 (47,7)	0,0001
Antibiyotik tedavi	28 (12,1)	27 (7,5)	22 (14,8)	0,031
Antifungal	4 (1,7)	19 (5,3)	6 (4,0)	0,092
IVIG	2 (0,9)	1 (0,3)	2 (1,3)	0,377
İlaç (bilinmiyor)	12 (5,2)	7 (1,9)	11 (7,4)	0,011
Gabapentin /pregabalin	30 (12,9)	45 (12,5)	35 (23,5)	0,001
Parasetamol/NSAİİ	107 (46,1)	120 (33,4)	71 (47,7)	0,001

IVIG: İntravenöz immünglobulin, NSAİİ: Non-steroid antiinflatuar ilaçlar

4.5. Hastaların COVID-19'a Karşı Aşılama Durumları

Türkiye'de 13 Ocak 2021 yılı itibari ile inaktif aşı ile COVID-19'a karşı bağışıklama başlamış, ardından 12 Nisan 2021 tarihinde mRNA aşıları kullanıma girmiştir. 2021 yılı ve sonrasındaki aşılama değerlendirelerek toplamda 282 hastanın bu yılda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan 226/282 (%78'inin) en az 1 doz COVID-19 aşısı olduğu, 56 kişinin (%22) hiçbir aşığı olmadığı göstermiştir. En az 2 doz mRNA veya inaktif aşı olan kişi tam aşı kabul edilmiş olup, n=18 kişi karşılaştırılmalı analizden çıkarılmıştır. 208 hasta içerisinde, 52'u sadece inaktif aşı

ile aşılanmış olup (%25,0), 74'ü (%35,6'sı) hem mRNA hem de inaktif aşı ile aşılanmış olup, 82'i ise %39,4'u sadece mRNA aşısı ile en az 2 doz en fazla 6 doz olacak şekilde aşılanmıştır.

Tablo 4.12. Tüm hastalardaki COVID-19 aşılarda dağılımı.

	n
1 mRNA	11
1 İnaktif	7
1 İnaktif, 4 mRNA	1
2 mRNA	55
2 İnaktif	31
2 İnaktif, 1 mRNA	16
2 İnaktif, 2 mRNA	29
2 İnaktif, 2 mRNA, 1 İnaktif (yerli)	1
2 İnaktif, 3 mRNA	16
2 İnaktif, 4 mRNA	5
3 mRNA	26
3 İnaktif	10
3 İnaktif, 1 mRNA	3
3 İnaktif, 1 İnaktif (yerli)	2
3 İnaktif, 2 mRNA	2
3 İnaktif, 3 mRNA	1
4 mRNA	1
4 İnaktif	6
5 İnaktif	3

4.6. Komplasyonu Olan Hastaların Özellikleri ve Risk Faktörleri

Herpes zoster tanılı hastaların temel demografik özellikleri ve risk faktörleri ile ilgili değişkenler lojistik regresyon modellerinde analiz edilerek HZ komplikasyonları için anlamlı olan bağımsız risk faktörleri saptanmıştır.

Postherpetik nevralji gelişimi açısından anlamlı çıkan değişkenler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Hastanın KOAH veya astım tanısının olmasının riski 2,9 kat artırdığı gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Postherpetik nevralji açısından anlamlı olan bağımsız değişkenler.

	B	S.E.	Wald	df	p	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	
							Alt	Üst
Hastanın toplam başvuru sayısı	0,55	0,07	54,40	1	<0,001	1,7	1,5	2,0
>3 başvuru	0,85	0,33	6,65	1	0,010	2,3	1,2	4,5
KOAH/Astım	1,07	0,40	7,15	1	0,007	2,9	1,3	6,4
İmmünesupresif hasta	0,63	0,29	4,78	1	0,029	1,9	1,1	3,3
Sabit	-4,03	0,50	64,72	1	<0,001	0,0		

Akut böbrek hasarı gelişmesi açısından risk faktörü olarak saptanan değişkenler Tablo 4.12’de özetlenmiştir. Hiperlipidemi tanısı olan hastalarda akut böbrek hasarı riski 3,2 kat artmış olarak bulunmuştur.

Tablo 4.14. Akut böbrek hasarı açısından anlamlı olan bağımsız değişkenler.

	B	S.E.	Wald	df	p	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	
							Alt	Üst
Hastanın toplam başvuru sayısı	0,1	0,1	4,8	1	0,029	1,12	1,0	1,2
Kronik böbrek hastalığı	-2,1	0,4	26,9	1	<0,001	0,13	0,1	0,3
İmmünespresif hasta	-1,7	0,4	15,5	1	<0,001	0,18	0,1	0,4
Hiperlipidemi	1,2	0,6	4,1	1	0,043	3,20	1,0	9,9
Sabit	-1,8	0,5	11,1	1	0,001	0,17		

Oftalmik tutulum ve Ramsay Hunt sendromu için anlamlı bir istatistiki model oluşturulamamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine 01/01/2014 ile 31/12/2022 tarihleri arasında başvuran 18 yaş ve üzeri HZ tanısı konmuş hastaların risk faktörlerini, klinik özelliklerini ve hastalık seyrini retrospektif olarak incelemek ve analiz etmek amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, retrospektif çalışma tasarımının kısıtlılıkları da göz önüne alınarak öncelikle hastaların HZ tanılarının klinik veriler gözden geçirilerek doğrulanması için Tablo 3.1’de belirtilen ICD.10 kodlarından en az birine sahip olan hastaların HBYS içindeki klinik kayıtları iki kişi tarafından ayrı ayrı gözden geçirilmiştir. Bu aşamada “Medikal Onkoloji” hastalarının tanılarının klinik bulguları ile uyuşmadığı fark edilmiş, bu hastalara profilaktik olarak valasiklovir verildiği için HZ ilişkili ICD.10 kodu kaydedildiği anlaşılmıştır. Medikal Onkoloji ve Hematoloji hastalarında VZV’nin reaktivasyonunu önlemek amacıyla profilaktik olarak antiviral tedavi kullanılması önerilmektedir (44). Ancak, profilaktik tedavinin, hastalık tanı kodu kaydedilerek reçete edilmesinin hasta kayıtları üzerinden yürütülen sürveyans ve hastalık yükü çalışmalarında belirgin yanlışlıklara yol açacağı görülmektedir.

Çalışma sonuçlarımız yıllara göre değerlendirildiğinde HZ tanısı teyit edilmiş olan toplam 740 hastanın %25,7’sinin 2019 yılında tanı aldığı tespit edilmiştir. 2020 yılında başlamış olan COVID-19 pandemisi dolayısıyla 3. Basamak kurumlara başvuruların kısıtlanması 2020 yılındaki sayının azalmasını açıklayabilir. Diğer taraftan, Synder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 pandemisinin HZ görülme oranında belirgin bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (45).

Kohortun ortalama yaşı $53,3 \pm 17,6$ yıl olup, vakaların %60,1’ini oluşturan kadın hastalar çoğunluktadır. Bu bulgular literatüre benzer olarak HZ vakalarının 50 yaş ve üzerinde daha sık olduğunu ve erkeklere oranla kadınlarda daha yaygın görüldüğünü desteklemektedir (46). Mevsimsel dağılım incelendiğinde ise, en az başvurunun %21,5 ile yaz aylarında olduğu gösterilmiştir. Diğer mevsimler birbirine benzer şekilde dağılım göstermiştir. Aralık (%10,3) ve Ocak (%9,7) hastaların en çok HZ tanısı aldığı aylarken; Temmuz (%6,2) ve Haziran (%7,1) ile yaz ayları da en az tanı konulan aylardır. Literatür bulguları da bu anlamda çelişkilidir. Ozturk ve arkadaşları tarafı yapılan çalışmada HZ yaz aylarında en çok görülmesine rağmen Çeltek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda kış ve sonbahar aylarında daha

yaygın olarak vakaların görüldüğü tespit edilmiştir (47,48). Herpes zoster vakalarının mevsimselliği konusundaki farklı veriler standart bir metodoloji ile yapılarak toplumu temsil eden aktif sürveyans çalışmalarının önemini ortaya koymaktadır.

Yaş aralıklarındaki dağılıma göre çalışmamızda en yaygın görülen yaş aralığı %23 ile 50-59 yaş arası olup, bunu %21,4 ile 60-69 takip etmektedir. Küçükçakır ve arkadaşlarının Türkiye’de 1999-2010 yılları 323 hasta ile yaptıkları tek merkezli retrospektif çalışmada, en çok HZ vakasının benzer şekilde 51-60 yaş arasında görüldüğü 2015-2016 yılları arasında Acer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise yine 51-60 yaşları arasında vakaların yoğunlaştığı, vakaların %10’undan fazlasının da 80 yaş ve üzerinde olduğu görülmektedir Çalışmamızda ise en az hasta oranı (%5,1) 80 yaş ve üzerinde bulunmuştur (49,50).

Herpes zoster tanılı hastaların eşlik eden hastalıklarının başında %30,1 ile hipertansiyon, %20,9 ile diabetes mellitus, %18 ile maligniteler ve %17,7 ile immünsupresif durumlar gelmektedir. Şenol ve arkadaşlarının 2009-2014 yılları arasında yaptığı 1955 hastalık çok merkezli çalışmada maligniteler ve diabetes mellitus çalışmamıza benzer olarak en yaygın çıkan hastalıklardan olmuştur (51). Demirci Saadet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en yaygın komorbidite hipertansiyon olarak gösterilmiştir (52). Öte yandan Türkiye’de hipertansiyon prevalansı %31,8 olarak bulunduğu için hipertansiyonun HZ için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi yanlış olacaktır (53). HIV/AIDS literatürde HZ için en önemli risk faktörlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır, hatta bazı hastalar komplike HZ ile HIV/AIDS tanısı almaktadırlar (54). Bizim çalışmamızda, çalışma tasarımı dolayısıyla HIV/AIDS hastalarında HZ riskinin ne oranda arttığı hesaplanamamıştır. Bunun da ötesinde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi HIV/AIDS için bir referans merkezi olmasına rağmen HZ tanısı almış hastaların çok düşük bir oranında HIV/AIDS eşlik eden bir hastalık olarak izlenmiştir. Bunun nedeninin hasta verilerinin gizliliği ve mahremiyet dolayısı ile HBYS sisteminde tanısal verilerin kısıtlı olarak bulunması şeklinde yorumlanabilir.

Çarpıcı şekilde, HZ tanısı alan hastaların %31,2’sinde herhangi altta yatan bir hastalık olmadığı gösterilmiştir. Demirci Saadet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bu oran %48,9 olarak bulunmuştur (52). Türkiye’de şu anda toplumu temsil eden aktif sürveyansa dayalı bir epidemiyolojik çalışma olmadığı için tüm HZ tanılı

hastalar içerisinde eşlik eden hastalığı olmayan hasta yüzdesini söylemek mümkün değildir. Ancak, gene de bu oranlar önemli bir orandaki hastanın HZ geliştirmesi açısından sağlık durumu ile ilgili bir risk faktörünün olmadığını ve yaşın burada önemli bir predispozan faktör olduğunu düşündürmektedir. Alttan yatan hastalığı olmayan HZ tanılı hastaların % 64,9'unun 50 yaşın altında olması, bu hastaların ruhsatlı rekombinant zona aşısının endikasyonu dışında kalması açısından vurgulanacak önemli noktalardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır (29).

Çalışmada sadece ayaktan başvuran hastalar değil yatarak izlenen hastaların da verisi toplanmış ve analiz edilmiştir ve bu hastalar çalışma kohortunun %11,7'sini oluşturmaktadırlar. Bu hastalar hastaneye yatan ya da komorbid hastalıklar sebebiyle hastaneye yattıkları süre dahilinde HZ tanısı alan hastalardır. Hastaların ortalama yatış süresi $8,8 \pm 7,5$ gündür. Bu hastalardan 4 tanesinin (%0,5)'i yoğun bakım ünitesi yatışı olmuş, 2 (%1) hasta mekanik ventilasyonda takip edilmiş ve 11 hasta (%1,5) mortalite ile sonuçlanmıştır. Şenol ve arkadaşlarının 2009-2014 yılları arasında yaptığı 1955 hastalık çok merkezli çalışmada da yatan hasta kohortu içinde benzer olarak yatış süresi ortalama 8 gün yoğun bakım yatışı ve mortalite %0,4 olarak bulunmuştur (51).

Çalışmamızda HZ'in en sık görülen tutulum bölgesi %54,5 ile torakal bölge olarak tespit edilmiştir. Türkiye'den yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde en sık torasik bölgenin tutulduğu gösterilmiştir (Tablo 5.1) (49-52,57). Bunun yanı sıra ikinci en sık tutulum bölgesi farklı çalışmalarda farklı sonuçlar göstermektedir. Bunun sebebi tutulum bölgesi için kullanılan farklı terminolojilerden, çalışmaların çoğunlukla retrospektif olmasından veya sadece bazı bölge tutulumlarının verilerinin paylaşılmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tablo 5.1. Türkiye'den yapılan çalışmalarda herpes zosterin tutulum bölgelerine göre dağılımı (49-52,59).

	Tez çalışması	Küçükçakar ve ark. ⁴⁹	Acer ve ark. ⁵⁰	Saadet ve ark. ⁵²	Senol ve ark. ⁵¹	Atış ve ark. ⁵⁹
Torasik	%54,5	%43,6	%45,8	%35,5	%49,4	%69,6
Lombar	%38,4	%18	%24,1	%21,4	%11,3	%9,5
Servikal	%25,4	%2,6	%3,0	%7,7	%19	%19
Trigeminal*	%11,5	%14,4	%6,0	%5,7	%5	-
Üst Ekstremité	%16,4	%4,5	%9,0	%8	-	-
Alt Ekstremité	%11,8	%8,3	%10,2	%6,1	-	-
Sakral	%9,2	-	%1,8	%8,2	%5,4	-
Dissemine	%3,5	%1,26		%1,8	-	-

*trigeminal tutulum servikal tutulumun bir alt kümesini oluşturmaktadır.

Çalışma kohortumuzda en sık görülen komplikasyon PHN olarak tespit edilmiştir, immünsupresyon durumu olan hastalarda görülme oranı yaklaşık 2 kat artmıştır. Ek olarak, çalışmamızda postherpetik nevralji gelişimi için KOAH veya astım tanısının olmasının riski 2,9 kat artırdığı gösterilmiştir. Morena ve arkadaşlarının 2012-2020 yılları arasında İspanya’da 31.765 kişinin incelendiği çalışmada KOAH, astım, akciğer kanseri ve hastalığının varlığının HZ açısından riski artırdığı ve PHN açısından da 1,24 kat risk artışına yol açtığı bulunmuştur (55). Bu riskin KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan inhale steroidlerden kaynaklı olabileceği öne sürülebilir. Benzer olarak Amerika’da yapılan 242 bin kişinin incelendiği çalışmada uzun dönem inhale kortikosteroid kullanan KOAH hastalarında riskin 2,4 kat arttığı gösterilmiştir (56). Bu bağlamda GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2024 kılavuzunda da KOAH hastalarının non-farmakolojik yönetimi önerileri içerisinde zona aşılması yer almıştır (57).

Çalışmamızda olmayan komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde literatürden farklı olarak HZ ilişkili vaskülit, inme, MI, parezi, akut karaciğer yetmezliği ve ensefalit taranmasına rağmen kayıtlarda bulunamamıştır. Bunun nedeni retrospektif olarak yaptığımız taramada veri kayıtların yetersizliği olabilir. Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VZV reaktivasyonu sonrası HZ vakalarında görülen komplikasyonlar arasında vaskülit, inme, MI, parezi, ensefalit gösterilmiştir (58).

Çalışmamızda en az bir antiviral tedavi alan hasta oranı %89,7’dir. En sık kullanılan antiviral ise %77 ile valasiklovirdir. Atış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer olarak en az bir antiviral alan hasta yüzdesi %81,1’dir (59). Saadet Demirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kohortumuza benzer olarak en sık kullanılan antiviral %73 ile valasiklovir olmuştur (52). Ağrı palyasyonu için en az bir ilaç alan hasta oranı %43,6’dır. Saadet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer oranlar saptanmıştır (52). Hastaların %15’inin pregabalin veya gabapentin ile palyasyona ihtiyaç duyması HZ’nin hastaların hayat kalitesini ne kadar bozduğuna ve uzun süreli etkileri olduğuna dair bir ipucu sunmaktadır. Ek olarak, PHN’nin hastanın toplam başvuru sayısını 1,7 kat artırdığı gösterilmiştir. Hasta kohortumuz arasında yer alan, çalışma dönemi boyunca hastaneye 25 kez başvuran iki hastanın başvurularının büyük bir kısmının gabapentin/pregabalin reçete edilmesi nedeniyle olduğu göz önüne

alındığında HZ'nin, özellikle de komplikasyonlar geliştiğinde, sağlık sistemine ne kadar büyük bir yük getirdiği anlaşılmaktadır.

Bir diğer komplikasyon olan akut böbrek hasarı gelişmesi açısından risk faktörü olarak saptanan değişkenler incelendiğinde hiperlipidemi tanısı olan hastalarda akut böbrek hasarı riskinin 3,2 kat artmış olduğu görülmüştür. Her ne kadar antiviral tedavilerler statinler arasında belirgin bir ilaç etkileşimi gösterilmemiş olsa da, hiperlipidemi tanısı ile ilişkili bu artmış riskin statin tedavileri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Regresyon analizi sonucunda oftalmik tutulumu olan 85 hasta için herhangi bir bağımsız değişkenle anlamlı bir model oluşturulamamıştır. Çalışmamız kapsamında toplanan verilerde, göz hastalıklarının kayıtlarını HBYS yerine kağıt temelli hasta dosyalarında tutması yeterli veri toplamamızı engellemiştir.

Çalışmamızda sadece bir kişinin herpes zoster aşısı olduğu tespit edilmiştir. Canlı atenüe zoster aşısı 2020 yılı itibari ile ülkemizden çekilmiş olup, bu çalışmanın incelediği tarih aralığında rekombinant zoster aşısı henüz Türkiye'de ruhsatlı değildir (29). Rekombinant zoster aşının 30 binden fazla kişide yapılmış çok merkezli Faz 3 çalışma sonuçlarına göre, aşılama HZ'yi önlemede 50-59 yaş arası bireylerde %96,6, 60-69 yaş arası bireylerde %97,4, 70 yaş ve üzeri bireylerde %91,3 ve PHN'yi önlemede ise %91,2 etkinliğe sahiptir (60). Herpes zosterin sağlık sistemi üzerine yarattığı yük düşünüldüğünde hem kişilerdeki komplikasyonların ve uzun dönem ilaç kullanımının engellenmesi, hayat kalitesinin ve işlevselliğin düşmesinin önlenmesi, mikro ve makro ekonomik hastalık yükünün engellenmesi adına aşılama çok önemli bir fırsattır. Ülkemizdeki güncel kılavuzların da önerdiği şekilde 50 yaş ve üzeri tüm bireylerin ve 18 yaş ve üzerindeki artmış riski olan bireylerin rekombinant herpes zoster aşısı ile aşılınması önemli bir halk sağlığı ihtiyacı olarak karşımıza çıkmaktadır (31).

Çalışmanın güçlü yönlerinin başında, çalışma tasarımı retrospektif olmasına rağmen HBYS'deki tüm hasta bilgileri anamnezler, klinik notlar ve epikrizler üzerinden kontrol edilerek kaydedilmiştir. Her hasta için veriler iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak incelenerek teyit edilmiş ve mutabık kalınan vakalar HZ

olarak kodlanmıştır. Çalışma birçok retrospektif çalışmanın aksine, oldukça detaylı bir parametre havuzunu barındırmaktadır. Tek bir merkez olmasına rağmen birden fazla bölümün sonucu incelenmiştir ve bölümlere göre tedavi yaklaşımları detaylandırılmıştır. Başvuru öncesi verilere bakılarak hem hastaların geciken tanıları hem de sonrasındaki başvuruları değerlendirilerek analiz edilmiştir.

Çalışma kısıtlılıklarının başında HBYS üzerinden ulaşılan tıbbi kayıtlardaki ve sistemdeki eksiklikler nedeniyle bazı verilerin eksik olması gelmektedir. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi üçüncü basamak bir sağlık kurumudur ve veriler tek bir merkeze aittir, bu nedenle sonuçların tüm topluma genellenmesi mümkün değildir. COVID -19 dönemine ait verilerde üçüncü basamak kurumlara başvurular azaldığı için eksiklikler olabilir. Hastaların e-nabız verileri kullanılmadığı için ikinci basamak sağlık kuruluşları ve aile hekimliği sistemleri verilerine ulaşamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Herpes zoster hem birey hem toplum hem de sağlık sistemi üzerinde ciddi yükü olan bir hastalıktır. Bu çalışmada kadınların ve 50 yaş üzerindeki bireylerin daha çok etkilendiği, hastalara en sık dermatoloji ve acil serviste tanı konmasına rağmen çok farklı bölümlerde hastaların HZ tanısı alabildiği görülmüştür. Birçok hastanın en az 3 defa hastane başvurusundan sonra tanı aldığı ve kimi hastanın tanı sonrasında izlem süresi boyunca 25 defaya varan sayılarda başvuruları olduğu görülmüştür. Özellikle maligniteler ve immüsupresif durum gecikmiş tanı açısından bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Gecikmiş tanı alan hastaların da daha büyük oranda hastanede yatarak izlendiği ve hastane yatış sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Herpes zoster tanısı almış olan hastaların %85'inin ağrı ile başvurmuş olması bu hastaların da %11,7'si gabapentin veya pregabalin kullanması HZ'nin kişinin sağlık ve hayat kalitesi üzerindeki çarpıcı etkilerini göstermektedir. Bunun yanı sıra her 10 hastadan 1 tanesi oftalmik tutulum ile başvurmuş, yaklaşık her 5 hastadan birinde postherpetik nevralji gelişmiştir. Bu kohortta Ramsay Hunt Sendromu gelişen hasta oranı %1,9 olmasına rağmen zonanın küresel hastalık yükü düşünüldüğünde ciddiyeti ve sıklığı açısından önemli bir bulgudur. Neredeyse her 10 hastadan birinde akut böbrek hasarı gelişmiş olması ve ayrıca hastaların %5'inde bakteriyel süperinfeksiyon olması HZ'nin görünen hastalık yükünün çok ötesinde bir hastalık yükü ve antimikrobiyal direnç için de önemli bir tehdit oluşturduğunu gözler önüne sermektedir. Postherpetik nevralji gelişimi için risk faktörlerine bakıldığında KOAH/astım ve immüsupresyon durumunun, akut böbrek hasarı için ise hiperlipideminin neredeyse 3'er kat riski artırdığı izlenmiştir. Hastaların neredeyse %90'ının en az bir antiviral aldığı en sık tercih edilen antiviralin de valasiklovir olduğu izlenmiştir. Ek olarak, hastaların %69'una topikal antibiyotik verilmiştir. Seçilen tedavilerin bölümlere göre tedavi yaklaşımında anlamlılıklar vardır. Tek bir hastanede bile aynı tanı için çok farklı yaklaşımlar olduğu ve genel geçer yaklaşımın olmadığını düşündürmektedir.

Çalışma sonrasındaki önerilerimiz aşağıdaki şekilde olacaktır:

- Zonanın çok boyutlu hastalık yükünü ortaya koyabilmek için aktif sürveyans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

- Herpes zoster tanısının zamanında konulabilmesi için tüm klinik bilgilerinin her düzey sağlık sisteminde birbiri ile entegre olması gerekmektedir.
- ICD.10 kodlarının doğru olarak kullanılması hastaların verilerinin doğru takibi için önemli olacaktır.
- Herpes zoster karşı profilaktik tedavi verilecek farklı bir ICD.10 kodu konulması medikal onkolojinin hastaların herpes zoster olmamasına rağmen seçmesinin önüne geçecektir.
- Herpes zoster tanısının zamanında konulabilmesi ve komplikasyonlarının önlenmesi için tüm disiplinler arası sağlık çalışanlarının birbirinden farkında olması gerekmektedir. Özellikle antimikrobiyal direnç ile mücadele edilmesi için standart tedavi algoritmalarına ihtiyaç vardır
- Antiviral tedavi başlanacak olan hastalarda akut böbrek hasarı gibi komplikasyonların önlenmesi için risklerin azaltılması ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, hem akut hastalığın hem de postherpetik nevralji ve zoster oftalmikus gibi komplikasyonların önlenmesi ve sağlık sistemine oluşturulacak yükün azaltılması adına yaş ve sağlık durumu açısından risk altında olan tüm erişkinlerin aşılması önemli bir koruyucu sağlık hizmeti olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Leung J, Harrington T, Dooling K. Epidemiology [Internet]. 2021a [Erişim Tarihi 09 Mart 2024] Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/herpes-zoster.html#epidemiology>.
2. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A review of clinical manifestations and management. *Viruses*. 2022;14(2):192.
3. Whitley J. Herpesviruses. Baron S, editor. *Medical microbiology*. 4th ed. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
4. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D ve ark. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15016.
5. Leung J, Harrington T, Dooling K. Varicella-zoster virus (VZV) [Internet]. 2021b [Erişim Tarihi 09 Mart 2024] Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/herpes-zoster.html#varicella-zoster-virus>
6. Dai Y, Yeh F, Shen Y, Tai Y, Huang N, Chang Y ve ark. Cigarette smoking and risk of Herpes zoster: Apopulation-based cohort study in Taiwan. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46:1293-98.
7. 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;20:748-53.
8. van Oorschot D, Vroliing H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawn B A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;17(6): 1714–1732.
9. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9-20.
10. Badur S, Senol E, Azap A, Yesiloglu C, Ozakay A, Ozturk S ve ark. Herpes zoster burden of disease and clinical management in Turkey: a comprehensive literature review. *Infect Dis Ther*. 2023;12:1937-54.
11. Marin M, Leung J, Lopez AS, Shepersky L, Schmid DS, Gershon AA. Communicability of varicella before rash onset: a literature review. *Epidemiol Infect*. 2021;149:1-18.
12. Gabutti G, Franco E, Bonanni P, Conversano M, Ferro A, Lazzari M ve ark. Reducing the burden of herpes zoster in italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:101-7.
13. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2000;342(9):635-45.
14. Gnann Jr, JW, Whitley RJ. Clinical practice-herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347(5):340-6.

15. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice-postherpetic neuralgia. *N Engl J Med.* 2014;371(6):1526-33.
16. Zhou J, Li J, Ma L, Cao S. Zoster sine herpete: a review. *Korean J Pain.* 2020;33(3):208-15.
17. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2013;369(3):255-6.
18. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(5):723-34.
19. O'Connor KM, Paauw DS. Herpes zoster. *Med Clin North Am.* 2013;97:503-22.
20. Jeon YH. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: practical consideration for prevention and treatment. *Korean J Pain.* 2015;28:177-84.
21. Han Y, Zhang J, Chen N, He L, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD005582.
22. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD007393.
23. James WD, Berger TG, Elston DM. Viral diseases. James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA, editors. *Andrews' diseases of skin: Clinical dermatology.* 10th ed. Toronto: Saunders Elsevier; 2006.
24. Wareham D, Breuer J, Herpes zoster, *BMJ* 2007;334:1211-5
25. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84:251-62.
26. Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician.* 2017;96(10):656-63.
27. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes zoster vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):429-42.
28. {CDC. What everyone should know about Zostavax: One of the recommended vaccines. [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 09 Mart 2024] Erişim adresi: https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/vaccines/vpd/shingles/public/zostavax/index.html
29. Shingrix Kısa Ürün Bilgisi[Erişim Tarihi 09 Mart 2024]
30. CDC Adult Immunization Schedule by Age [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 09 Mart 2024] <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html#table-age>
31. Türkiye EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu. Erişkin Bağışıklama Rehberi 2024. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2024.
32. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2013;81(10):928-30.
33. Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt syndrom. *JNNP.* 2001;71:149-54.

34. Kdigo Guidelines, [Internet].2024 [Erişim Tarihi 09 Mart 2024]Erişim adresi: <https://kdigo.org/guidelines/>
35. Patel KR, Darweesh S, Lund D, Vanderkolk K. A rare complication of herpes zoster: segmental zoster paresis. *Cureus*. 2022;14(7):e27261.
36. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A ve ark. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*. 2008;70(11):853-60.
37. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. 2008;115(2 Suppl):S3-12.
38. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA ve ark. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651.
39. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG ve ark. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines*. 2015;3(4):109-20.
40. Kořar F. Bölüm 16: Akut solunum yetmezliği. Mirici A, Babaoęlu E, Mutlu P, editörler. *Göęüs hastalıkları*. Ankara: TÜSAD; 2019.
41. Goldberg E, Chopra S, Rubin JN. Acute liver failure in adults: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. [Internet]. 2022 [Erişim Tarihi 09 Mart 2024] Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in-adults-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
42. Singer M, Deutschman RS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M ve ark. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-81.
43. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A ve ark. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013;57(8):1114-28.
44. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O. Ve ark. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2015;94(9):1441-50.
45. Snyder AJ, Mousa HM, Soifer M, Jammal AA, Aggarwal S, Perez VL. Increasing Rates of Herpes Zoster Ophthalmicus and the COVID-19 Pandemic. *Res Sq [Preprint]*. 2023;3:2891711.
46. Dai Y, Yeh F, Shen Y, Tai Y, Huang N, Chang Y ve ark. Cigarette smoking and risk of Herpes zoster: A population-based cohort study in Taiwan. *Clin. Exp. Dermatol*. 2021; 46: 1293–1298.
47. Ozturk S, Akoglu EU, Arikan EE, Agalar C. Menopausal transition may affect the onset of herpes zoster: an update on herpes zoster vaccine. *Ann Med Res*. 2021;28(8):1515–9.

48. Çeltak NY, Ünlü U. Evaluation of zona zoster cases occurring in cancer diagnosed patients. *TJFMP*. 2020;14(6):646–50.
49. Küçükçakır O, Aliğaoğlu C, Turan H, Yanık ME, Gürlevik Z, Acer E ve ark. 1999-2010 yılları arasında kliniğimizde takip edilen herpes zoster olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Türk derm*. 2012; 46: 186-90.
50. Acer E, Erdoğan HK, Bulur I, Acar EM, Evaluation of demographic and clinical characteristics of 166 patients with herpes zoster in the Kırşehir region. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology*. 2018;52:95-9.
51. Senol E, ECCMID 2018-P0060 Demographical and clinical evaluation of herpes zoster in Turkey: a retrospective multicentre study, the VARICOMP adult study
52. Demirci Saadet E, Hasanbeyzade S. Evaluation of the demographic and clinical characteristics of patients diagnosed with herpes zoster. *Genel Tıp Dergisi*. 2023; 33(2): 148-153.
53. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, ve ark. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
54. Forbes H J, Bhaskaran K, Thomas S L, Smeeth L, Clayton T, Langan S M. ve ark. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study *BMJ*. 2014; 348:2911.
55. Morena D, Lumbreras S, Rodríguez JM, Campos C, Castillo M, Benavent M, vw ark. Chronic Respiratory Diseases as a Risk Factor for Herpes Zoster Infection. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(12):797-804.
56. Yawn BP, Callen E, Gaona-Villarreal G, Shaikh A, Pace WD. Increased Herpes Zoster Risk With Inhaled Corticosteroid Use for Those With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2024;11(3):303-306.
57. GOLD 2024 Kılavuzu 2024 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD (goldcopd.org)
58. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(3):255-63.
59. Atıs G, Aydın E, Altuna İK, Herpes Zoster in Geriatric Patients: Clinical Course and Complications *Turkish Journal of Geriatrics*. 2017;20 (3):172-177.
60. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(2):429-442.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
20.06.2023	2023/11	2023/11-42
Araştırma Numarası : GO 23/214		Onay Tarihi : 21.03.2023

Kurulumuzun 21.03.2023 tarihli toplantısında GO 23/214 kayıt numarası ile onaylanmış olan ve Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mine Durusu TANRIÖVER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Ecz. Naz ÇAKIR, Dr. Ezgi Aysu ŞAHİN ile birlikte çalışacakları, GO 23/214 kayıt numaralı "*Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde 18 Yaş ve Üzeri Herpes Zoster Tanılı Hastaların Risk Faktörlerinin, Klinik Özelliklerinin ve Hastalık Yükünün Retrospektif Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma için vermiş olduğunuz araştırma niteliği revizyonu talebi dilekçeniz Kurulumuzun 20.06.2023 tarihli toplantısında görüşülmüş ve **uygun bulunmuştur**. Araştırma niteliği bireysel araştırma yerine, çalışmada yardımcı araştırmacı olarak bulunan Ecz. Naz ÇAKIR'ın yüksek lisans tezi olarak belirlenmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

İZİNLİ

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

İZİNLİ

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
IŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

EK-2. Orijinallik Raporu

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE 18 YAŞ VE ÜZERE
HERPES ZOSTER TANILI HASTALARIN RISK FAKTÖRLERİNİN,
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE HASTALIK YÜKÜNÜN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ.docx

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.kimenegerek.com İnternet Kaynağı	%2
2	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
3	pdffox.com İnternet Kaynağı	%1
4	www.sanaleczanemiz.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	books.akademisyen.net İnternet Kaynağı	<%1
6	turkish.aawsat.com İnternet Kaynağı	<%1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

EK-3. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Naz Çakır
Ödev başlığı: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE 18 YAŞ VE ÜZER...
Gönderi Başlığı: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE 18 YAŞ VE ÜZER...
Dosya adı: HACETTEPE_ÜNİVERSİTESİ_HASTANELERİNDE_18_YAŞ_VE_ÜZE...
Dosya boyutu: 389.65K
Sayfa sayısı: 42
Kelime sayısı: 8,681
Karakter sayısı: 56,787
Gönderim Tarihi: 24-Haz-2024 09:19ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2407715810



9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÇAKIR, Naz

Uyruğu : TC

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Aşı Çalışmaları	2024
Lisans	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012-2017
Lise	Bursa Milli Piyango Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
01/2024- devam	Pfizer İlaçları	Kıdemli Müdür, Global Medikal Operasyonlar
01/2023-01/2024	Pfizer İlaçları	Kıdemli Medikal Müdür, Dijital Projeler&Çözümler
03/2020-12/2023	Pfizer İlaçları	Medikal Müdür, Pnömonokokal Aşılar
05/2019- 03/2020	Pfizer İlaçları	Medikal Müdür, Meningokokal Aşılar
08/2017-04/2019	Pfizer İlaçları	Bölgesel Medikal Müdür(MSL), Aşılar

