



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

AKUT HERPES ZOSTER GEÇİREN DİABETES MELLİTUS'LU
HASTALARDA İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇ SEVİYELERİNİN POSTHERPETİK
NEVRALJİ GELİŞİMİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Numan Demiralp

Danışman

Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

AKUT HERPES ZOSTER GEÇİREN DİABETES MELLİTUS'LU
HASTALARDA İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇ SEVİYELERİNİN POSTHERPETİK
NEURALJİ GELİŞİMİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Numan DEMİRALP
ORCID: 0000-0002-0734-4872

Danışman
Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN
ORCID: 0000-0002-6205-1706

Bu tez çalışması N.E.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından 211518012
numaralı proje ile desteklenmiştir

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince; kliniğinde çalışmaktan her zaman onur ve gurur duyduğum, iyi bir anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı olarak yetişmemizi sağlayan, engin tecrübe ve bilgilerini bizlere aktaran ve saygın kişiliğiyle ile bizlere örnek olan tez danışmanım Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN ve eğitim sürecim boyunca desteklerini hiçbir zaman bizlerden esirgemeyen başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Aybars Tavlan olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Alper Yosunkaya, Prof. Dr. Ruhiye Reisli, Prof. Dr. Atilla Erol, Prof. Dr. Ahmet Topal, Prof. Dr. Alper Kılıçaslan, Doç. Dr. Gamze Sarkılar, Doç. Dr. Funda Gök, Doç. Dr. Şule Arıcan, Doç. Dr. Gülçin Büyükbezirci, Dr. Öğr. Üyesi Resul Yılmaz' a teşekkürlerimi sunarım.

Çok zor ve ağır zamanları birlikte geçirdiğimiz eş kıdemlilerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecimde yardım ve desteklerinden dolayı anestezi, ağır bilim dalı ve reanimasyon çalışanlarına;

Hayatın her anında her zaman desteğini hissettiğim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan her zaman yanımda olduklarını bildiğim canım aileme çok teşekkür ediyorum.

Bu zorlu ve yorucu eğitim sürecinin her anında destek olan en yakın dostum, arkadaşım, yoldaşım ve bitanecik eşim Meryem ve evlatlarım Eylül ve Ali' ye sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Numan DEMİRALP

KONYA 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2 Etiyoloji	3
2.3 Epidemiyoloji	3
2.4 Etyopatogenez.....	5
2.5 Klinik Özellikler	8
2.6 Komplikasyonlar	11
2.6.1 Postherpetik nevralji.....	11
2.6.2 VZV vaskülopatisi.....	13
2.6.3 VZV miyelopatisi ve segmenter zayıflık.....	14
2.6.4 VZV ensefaliti ve kranial nöropatiler.....	15
2.6.5 Zoster sinüs herpeti	15
2.6.6 VZV Enterik tutulum	16
2.6.7 Ayırıcı tanı.....	16
2.7 Teşhis.....	17
2.8 Tedavi	18
2.8.1 Antiviral ajanlar	18
2.9 Aşılama.....	21
2.9.1 Varisella aşısı	21
2.9.2 Zoster aşısı	23
2.9.3 VZV pasif immünoprofilaksisi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	37

6. SONUÇ	41
KAYNAKLAR	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. VZV şematik yapısı	3
Şekil 2. VZV nin yaşam döngüsü ve Replikasyonu [35]	6
Şekil 3. VZV T hücre tropizmi [35]	7
Şekil 4. Herpes zoster döküntüsünün dermatomal yayılımı	9
Şekil 5. İmmün yetmezlikli hastada multidermatomal tutulumlu zona	10
Şekil 6. HZ’ de kullanılan bazı antiviral ajanların doz ve özellikleri (94)	21
Grafik 1. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki rutin kan tetkiklerinin ortalamaları ...	28
Grafik 2. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki immünolojik belirteç düzeylerinin aritmetik ortalamaları	32
Grafik 3. Hastaların NRS skorlarının tedavi süresince ortalama değerleri	34
Grafik 4 Hastaların SİS skorlarının tedavi süresince ortalama değerleri	35
Grafik 5. Hastaların DN4 skorlarının tedavi süresince ortalama değerleri	36

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması	27
Tablo 2 Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki rutin kan tetkiklerinin gruplar arasında karşılaştırılması	29
Tablo 3. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki rutin kan tetkiklerinin grup içinde karşılaştırılması	30
Tablo 4. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki immünolojik belirteç seviyelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	31

Tablo 5. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki immünolojik belirteç düzeylerinin grup içinde karşılaştırılması	33
Tablo 6. Hastaların tedavi süresince NRS skorlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	34
Tablo 7. Hastaların tedavi süresince SİS skorlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	35
Tablo 8. Hastaların tedavi süresince DN4 skorlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması	36

KISALTMALAR

VZV	: Varisella Zoster Virüs
HHV-3	: İnsan Herpes Virüs-3
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
HZ	: Herpes Zoster
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu)
HİV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ORF	: Open Reading Frame (Açık Okuma Çerçevesi)
STAT-3	: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon-3
MHC	: Major Doku Uygunluk Kompleksi
PHN	: Postherpetik Nevralji
AHZ	: Akut Herpes Zoster
TRPV-1	: Geçici Reseptör Potansiyel Vanilloid-1
GABA	: γ - Aminobutirik Asit
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TENS	: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
PNS	: Periferik Sinir Stimülasyonu
SCS	: Spinal Kord Stimülasyonu
FDA	: U. S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç dairesi)
TİA	: Geçici İskemik Atak
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi

PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
IgG	: İmmünglobülin G
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
GI	: Gastrointestinal
TK	: Timidin Kinaz
vOKA	: Oka Aşısı
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
VZIG	: Varisella Zoster İmmünoglobülin
DN4	: Douleur Neuropathique-4 (Nöropatik Ağrı Skorlaması-4)
NRS	: Nümerik Rating Skala
VAS	: Vizüel Analog Skala
SIS	: Uyku İnterferans Skoru
DM	: Diyabetes Mellitus
VKİ	: Vücut Kitle Endeksi
Treg	: Regülatuar T Hücresi
NK Hücre	: Doğal Öldürücü Hücre
IFN γ	: İnterferon Gama (γ)
CRP	: C Reaktif Protein
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FOXP3	: Fork Head Box Protein 3
İL-1β	: İnterlökin-1 β
İL-6	: İnterlökin-6
İL-10	: İnterlökin-10
İL-17	: İnterlökin-17
Ark.	: Arkadaşları
N.E.Ü.	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
T. C.	: TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ÖZET

T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

(Uzmanlık Tezi)

AKUT HERPES ZOSTER GEÇİREN DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇ SEVİYELERİNİN POSTHERPETİK NEVRALJİ GELİŞİMİNDEKİ ETKİSİ

Dr. NUMAN DEMİRALP

KONYA-2023

Amaç: Nöropatik ağrı somatosensöriyel sistemin bir lezyonu veya hastalığın kaynaklanan bir ağrıdır ve patogenezi halen net olarak ortaya konulamamıştır. Tüm dünyada yapılan son çalışmalar immünolojik mekanizmaların etkin rol oynadığını düşündürmektedir. Bu çalışmada Akut Herpes Zoster (AHZ) geçirmekte olan hastalarda, bir nöropatik ağrı sebebi olan Postherpetik Nevralji (PHN)' ye ilerlemesinde immün mekanizmaların rolü ve Diyabetes Mellitus' un immün belirteçler üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Akut Herpes Zoster sonrası nöropatik ağrısı olan 20 hasta çalışmaya alındı. Diyabetes mellitusu olan 10 hasta grup I ve diyabetes mellitusu olmayan 10 hasta grup II olarak iki gruba ayrıldı. İlk başvuru anında hemogram, C- Reaktif Protein (CRP), sedimentasyon (ESR), hemoglobin A1c, kan glukozu ölçümleri çalışıldı. Aynı kan örneklerinden, immünolojik belirteç seviyeleri çalışıldı. Hastalar düzenli aralıklarla kontrollere çağırılarak 3. aydaki kontrol muayenesinde alınan kan örneklerinde kontrol kan değerleri ve immünolojik belirteç seviyeleri çalışıldı. Hastaların ağrı şiddetini ölçmek için nümerik derecelendirme skalası (NRS), ağrının uykuya etkisini ölçmek için uyku interferans skorlaması (SIS) ve nöropatik ağrının değerlendirilmesinde DN4 ağrı skorlaması kullanıldı. Çalışmamızda nöropatik ağrının oluşumunda ve kronikleşmesinde immünolojik mekanizmaların rolünü değerlendirmek amacıyla literatüre uygun olarak, CD3+, CD4+, CD8+, T regülatuar (Foxp3), NK (defektif, sitotoksik ve regülatuar subünitleri) NK CD56 (bright ve dim subünitleri) ve NK CD57 hücre düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan grup I ve II deki hastaların demografik özellikleri benzerdi. Rutin laboratuvar tetkikleri arasında grup II' deki hastaların tedaviyle crp ve sedimentasyon (ESR) değerleri anlamlı olarak azalırken; diyabetik grupta anlamlı değişim olmadı. İmmünolojik belirteçlere bakıldığında ise grup I ve II' deki hastaların değerleri kıyaslandığında NK defektif subset başlangıç anında ve tedavi sonunda çalışılan değerler istatistiksel olarak farklıydı. Grup içinde başlangıç ve 3. aydaki immün belirteç değişimlerine bakıldığında ise; diyabetik grupta CD3+, CD4+, CD8+ değerleri tedaviyle anlamlı olarak azalırken, diyabetik olmayan grupta NK hücre alt grupları olan defektif subset ve regülatuar subset değerleri anlamlı olarak azaldı. Bunun dışındaki grup I ve II deki diğer immünolojik marker seviyelerin değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışmamızda diyabetes mellitus varlığının, zona ağrısının kronikleşerek postherpetik nevrالjiye dönüşmesinde ve sitokinler üzerinde etkisinin gösterilmesi hedeflenmiştir. Diyabetes mellitus varlığından bağımsız olarak hastalığın erken döneminde uygun tedavi başlanan hastalarda ağrının kronikleşmesinin önüne geçilebilir. Postherpetik Nevralji gelişen hastalarda diyabetes mellitusun immün belirteçler üzerindeki etkisinin araştırılması için daha geniş çaplı randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca AHZ' ye bağlı nöropatik ağrı semptomlarının kontrol altına alınmasında kullanılan gabapentinoid türü adjuvan ajanların sitokin düzeyleri üzerine inhibisyon yapma olasılığı da göz önünde bulundurulmalı ve sağlıklı kontrol grubunu da içeren geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Postherpetik Nevralji, Nöropatik ağrı, sitokinler, diyabetes mellitus

ABSTRACT

T.C. Necmettin Erbakan University

Meram Faculty Of Medicine

Department of Anesthesiology and Reanimation

(Specialization Thesis)

THE EFFECT OF IMMUNOLOGICAL MARKER LEVELS ON THE DEVELOPMENT OF POSTHERPETIC NEURALGIA DUE TO ACUTE HERPES ZOSTER IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Dr. NUMAN DEMİRALP

KONYA-2023

Purpose: Neuropathic pain is pain arising from a lesion or disease of the somatosensory system and its pathogenesis has not been clearly revealed yet. Recent studies all over the world suggest that immunological mechanisms play an active role. In this study, the role of immune mechanisms in the progression to Postherpetic Neuralgia (PHN), which is a cause of neuropathic pain, and the effect of Diabetes Mellitus on immune markers were investigated in patients suffering from Acute Herpes Zoster (AHZ).

Method: Twenty patients with neuropathic pain after acute Herpes Zoster were included in the study. Ten patients with diabetes mellitus were divided into group I and 10 patients without diabetes mellitus were divided into two groups as group II. At the first admission, hemogram, C-Reactive Protein (CRP), sedimentation (ESR), hemoglobin A1c, blood glucose measurements were studied. Immunological marker levels were studied from the same blood samples. Control blood values and immunological marker levels were studied in the blood samples taken at the control examination at the 3rd month by calling the patients at regular intervals. Numerical rating scale (NRS) was used to measure the pain severity of the patients, sleep interference scoring (SIS) to measure the effect of pain on sleep, and DN4 for the evaluation of neuropathic pain. pain scoring was used. In our study, in accordance with the literature, CD3+, CD4+, CD8+, T regulatory (Foxp3), NK (defective, cytotoxic and regulatory subunits), NK CD56 (bright and dim subunits) and NK CD57 cell levels were studied in order to evaluate the role of immunological mechanisms in the formation and chronicity of neuropathic pain. .

Results: The demographic characteristics of the patients in groups I and II included in our study were similar. Among the routine laboratory tests, the CRP and sedimentation (ESR) values of the patients in group II decreased significantly with treatment; There was no significant change in the diabetic group. When the immunological markers were compared, when the values of the patients in groups I and II were compared, the values studied at the beginning of the NK defective subset and at the end of the treatment were statistically different. Considering the changes in immune markers in the group at the beginning and at the 3rd month; While CD3+, CD4+, CD8+ values decreased significantly with treatment in the diabetic group, defective subset and regulatory subset values, which are NK cell subsets, decreased significantly in the non-diabetic group. Apart from this, the change in other immunological marker levels in groups I and II was not statistically significant.

Conclusion: In our study, it was aimed to show the effect of the presence of diabetes mellitus on the transformation of shingles pain into chronic postherpetic neuralgia and on cytokines. Regardless of the presence of diabetes mellitus, chronic pain can be prevented in patients who receive appropriate treatment in the early stages of the disease. Larger randomized prospective studies are needed to investigate the effect of diabetes mellitus on immune markers in patients who develop postherpetic neuralgia. In addition, the possibility of inhibition on cytokine levels of gabapentinoid-type adjuvant agents used to control neuropathic pain symptoms related to AHZ should be considered, and large-scale studies including healthy control groups are needed.

Keywords: Postherpetic Neuralgia, Neuropathic pain, cytokines, diabetes mellitus

1. GİRİŞ

Herpes zoster, çocukluklarda suçlu olduğu hastalığı nedeni olan varisella-zoster virüsünün (VZV) neden olduğu viral bir enfeksiyondur. Akut inflamasyon fazından sonra virüs duyuşal sinir sistemine ulaşır ve trigeminal veya dorsal kök gangliyonlarında uzun süre latent kalır. VZV' nin reaktivasyonu, ilerleyen yaş veya immün baskılama ile olur ve akut herpes zoster gelişimine yol açar. Etkilenen bölgelerdeki ağrı, döküntü düzeldikten sonra bile devam edebilir. Bu durum postherpetik nevralkji (PHN) olarak bilinir[1]. Çalışmalar, şiddetli ve yaygın zosterin PHN üretme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir[2].

Nöropatik ağrı, periferik lifler ve merkezi nöronlar dahil olmak üzere somatosensoriyel sistemin bir lezyonu veya hastalığından kaynaklanır ve genel popülasyonun %7-10'unu etkiler. Nöropatik ağrının birçok nedeni tanımlanmıştır ve insidansının, yaşlanan dünya nüfusu, artan diabetes mellitus insidansı ve kemoterapi sonrası kanserden sağkalımın artması nedeniyle artması muhtemeldir [3]. Nöropatik ağrı; diyabetik nöropatik ağrı, postherpetik nevralkji (PHN), trigeminal nevralkji (TN) ve cerrahi sonrası nevralkji gibi yaygın nörolojik ağrı sendromlarını kapsar [4].

Diabetes mellituslu (DM) hastalar, bozulmuş doğal ve kazanılmış bağışıklık nedeniyle çeşitli enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır [5]. Bu popülasyonda hücre aracılı bağışıklık, fagositoz ve opsonizasyon zayıflamıştır [6]. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, DM' nin hem herpes zoster hem de postherpetik nevralkji için önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir [7]. Buna ek olarak, DM' nin herpes zosterin klinik seyrinin şiddetini artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [8].

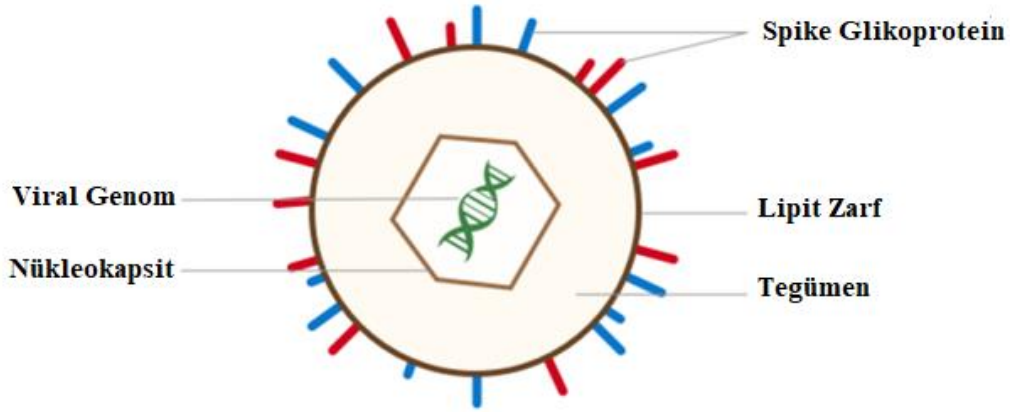
Nöropatik ağrı mekanizmalarının ve immünolojik bağlantılarının iyi anlaşılması, nöropatik ağrının tedavi edilmesinde kilit rol oynayabilir. Uzun yıllar boyunca hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla, nöropatik ağrı ile immün sistem arasındaki ilişki araştırılmıştır [9]. Ancak tedavide immün modölatörleri ya da sitokinleri ve sitokin antagonistlerini değerlendiren klinik çalışmalar son yıllarda ağırlık kazanmıştır[10].Bu çalışmada, diabetes mellituslu hastalarda akut herpes zostere bağılı postherpetik nevralkji gelişmesinde immünolojik belirteç seviyelerinin rolü araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Varicella zoster virüsü (VZV), α - herpes virüs ailesine ait olan ve yalnızca insanları enfekte eden bir virüsdür [11]. Birincil enfeksiyon varisellaya (suçiçeği) neden olur, ardından virüs kranial sinir gangliyonlarında, dorsal kök gangliyonlarında ve tüm nöro-aks boyunca otonomik gangliyonlarda latent hale gelir [12]. Yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde, VZV yeniden aktive olur ve periferik sinir lifleri boyunca ilerleyerek herpes zostere (zona) neden olur [13]. Virüsün yeniden aktivasyonu, ilgili nöronlar tarafından innerve edilen dokularda, iltihaplanma ve hücre ölümüne neden olan virüs replikasyonuna yol açar. Bu süreç kalıcı radiküler ağrıya (postherpetik nevralji) yol açabilir. Postherpetik nevraljinin patogenezi bilinmemektedir ve tedavisi zordur. Ayrıca miyelit, kranial sinir paralizi, menenjit, inme (vaskülopati), retinit; pankreatit ve hepatit gibi gastroenterolojik enfeksiyonlar dahil olmak üzere diğer zoster komplikasyonları gelişebilir [14]. Tanı genellikle klinik bulgular ile konulmaktadır. Ancak atipik klinik tablolarda PCR, viral kültürler ve Tzanck testi tanı koymada yardımcı olabilmektedir [15].

2.2 Etiyoloji



Şekil 1. VZV şematik yapısı

VZV (aynı zamanda insan herpes virüsü- 3 (HHV-3) olarak da bilinir), çift sarmallı bir DNA genomuna sahip bir α -herpes virüsüdür. VZV, hiçbir hayvan rezervuarı olmaksızın, yalnızca insanları doğal olarak enfekte eder; ana hedefleri T lenfositler, epitel hücreleri ve ganglionlardır [16]. Tüm herpes virüslerine benzer şekilde VZV, hücre zarlarından alınan ve içine viral glikoproteinlerin yerleştirildiği lipidden zengin bir zarfa sahiptir. Zarf içinde, ağırlıklı olarak viral düzenleyici proteinlerden oluşan bir tegümen tabakası, lineer çift sarmallı DNA genomunu içeren bir ikosaedral nükleokapsid çekirdeği çevreler. Viral yaşam döngüsü, viral partiküllerin plazma membranı ile doğrudan füzyonunu veya endositozu içeren VZV girişi ile başlar [17]. VZV genomu yaklaşık 125.000 baz çift lineer çift sarmallı DNA'dan oluşur ve nükleokapsidi 162 kapsomerden oluşur [16].

2.3 Epidemiyoloji

VZV ile ilk enfeksiyon, tipik olarak 1 ila 9 yaş arası çocuklarda görülen suçiçeği (varisella) ile sonuçlanır [18]. Erişkinlerde birincil enfeksiyon genellikle daha şiddetlidir ve buna interstisyel pnömoni eşlik edebilir [19]. Varicella dünya çapında görülür ve her 2-5 yılda bir ortaya çıkan salgınlarla, yıl boyunca bulaşa neden olabilecek büyüklükteki popülasyonlarda endemiktir [16]. Varicella insidansı, yılda 1000 kişi başına 13 ila 16 vaka arasında değişmektedir. Suçiçeği, kış sonu ve ilkbaharda en yüksek insidansa sahiptir [20].

Ilıman iklimlerde, yaşa özel suçiçeği insidansı, okul öncesi çağındaki çocuklarda (1-4 yaş) veya ilkokulun erken dönemindeki çocuklarda (5-9 yaş) en yüksektir ve yıllık insidans

1000 çocukta 100'den fazladır; sonuç olarak, insanların %90' dan fazlası ergenlikten önce enfekte olur ve yetişkinlerin sadece küçük bir kısmı (%5-10' dan azı) duyarlı kalır [21, 22]. Tropikal iklimlerde, suçiçeği bulaşması yaşamın ilerleyen dönemlerinde meydana gelir ve yetişkinler çocuklardan daha hassastır [23].

Salgınlar genellikle çocuk bakım merkezleri ve okullar gibi çocukların bir arada olduğu ortamlarda meydana gelir; ancak hastaneler, kurumsal kişiler için tesisler, mülteci kampları, askeriye ve cezaevleri gibi yerlerde diğer yaş gruplarında da ortaya çıkabilir [24].

Herpes Zosterde ise esas olarak ilkbaharda ortaya çıkan suçiçeğinden farklı olarak, mevsimsel bir eğilim yoktur. HZ insidansı, yaşa bağlıdır ve genç yetişkinlerde yılda 1000 kişide 1.2 ila 3.4 arasında, yaşlı hastalarda (yani >65 yaş) yılda 1000 kişide 3.9-11.8 arasında değişmektedir ve kadın insidansı daha fazladır [25]. Zoster gelişimi; hücresel immünitedeki doğal bir düşüş nedeniyle yaşlı hastalarda, kanser hastalarında, nakil alıcılarında, immün yetmezlikli ve AİDS' li hastalarda sıktır [26]. Genç, sağlıklı bireylerde zoster HIV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir [27]. İlginç bir şekilde, bebeklik dönemindeki suçiçeği, yaşamın erken dönemlerinde zostere yatkınlık oluşturur [28].

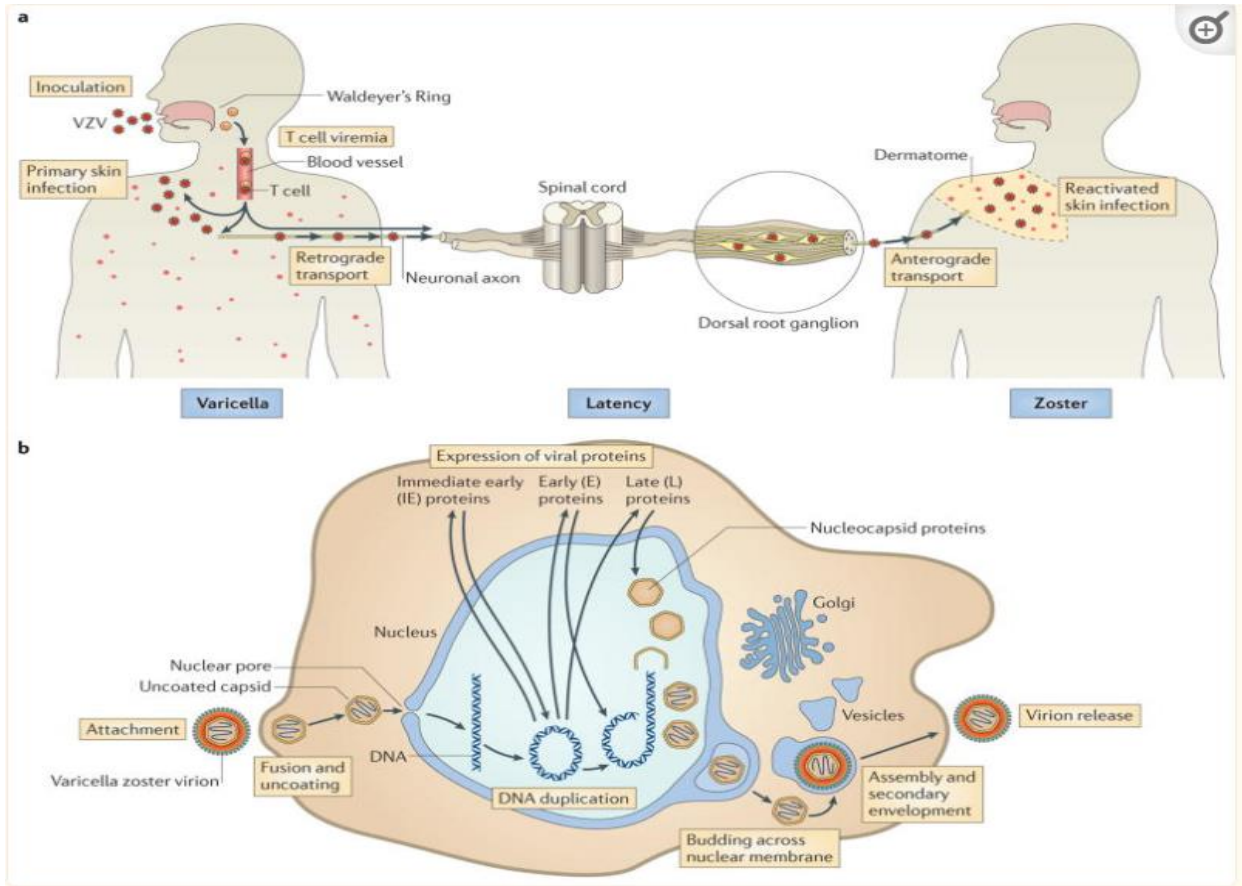
Varicella hava yoluyla bulaşan bir hastalıktır; virüs damlacık yoluyla ve ya cilt lezyonlarıyla doğrudan temas yoluyla kişiden kişiye bulaşır [29]. Enfeksiyonun tek rezervuarı insandır ve suçiçeği tipik bir endemik-epidemik seyre sahiptir. Hastalık çoğunlukla çocukluk dönemini etkiler. Kuluçka süresi 14 ile 16 gün arasında değişmektedir. İlk enfeksiyon dönemi çeşitli mukozal bölgeleri içerir (nazofarenks, konjonktiva gibi); ardından virüs bölgesel lenf düğümlerine yayılır ve iki viremik fazdan sonra, büyük miktarlarda zarflı virüs içeren birkaç vezikül ürünü ile karakterize edilen tipik makülopapüler- veziküler döküntüye neden olur. Bulaşıcılık döküntü başlangıcından 1-2 gün önce başlar ve veziküllerin son ürünü kabuklanana kadar sürer [30].

Klinik açıdan, suçiçeği iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilir; ancak kutanöz bakteriyel süperenfeksiyonlar, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, konjonktivit, kornea enfeksiyonları ve SSS tutulumu gibi komplikasyonlar pediatrik yaşta da mümkündür [31]. Erişkinlerde edinilen enfeksiyonun klinik seyri, uzun sürelidir ve çocukluktakinden daha şiddetlidir. Komplikasyonların sıklığı ve şiddeti ile enfeksiyona yakalanma yaşı arasındaki ilişki, erişkinlerde kaydedilen artan hastaneye yatış oranı ile doğrulanmaktadır. Artan komplike enfeksiyon formları oranı yetişkinlerde muhtemelen çocuklara göre daha düşük hücre aracılı immün yanıtla ilişkilidir [30].

Gebelikte VZV enfeksiyonu, nadir de olsa hem anne hem de yavru üzerinde ciddi bir etkiye neden olabilir. İntrauterin enfeksiyon, maternal VZV enfeksiyonu sırasında virüsün transplasental geçişiyle oluşur. Annede şiddetli VZV enfeksiyonu, özellikle hamileliğin üçüncü trimesterinde enfeksiyon kapılmışsa; doğumdan 5 gün öncesinden 2 gün sonrasına kadar annede hastalık mevcutsa yenidoğanda yayılmış VZV enfeksiyonuna neden olabilir [32].

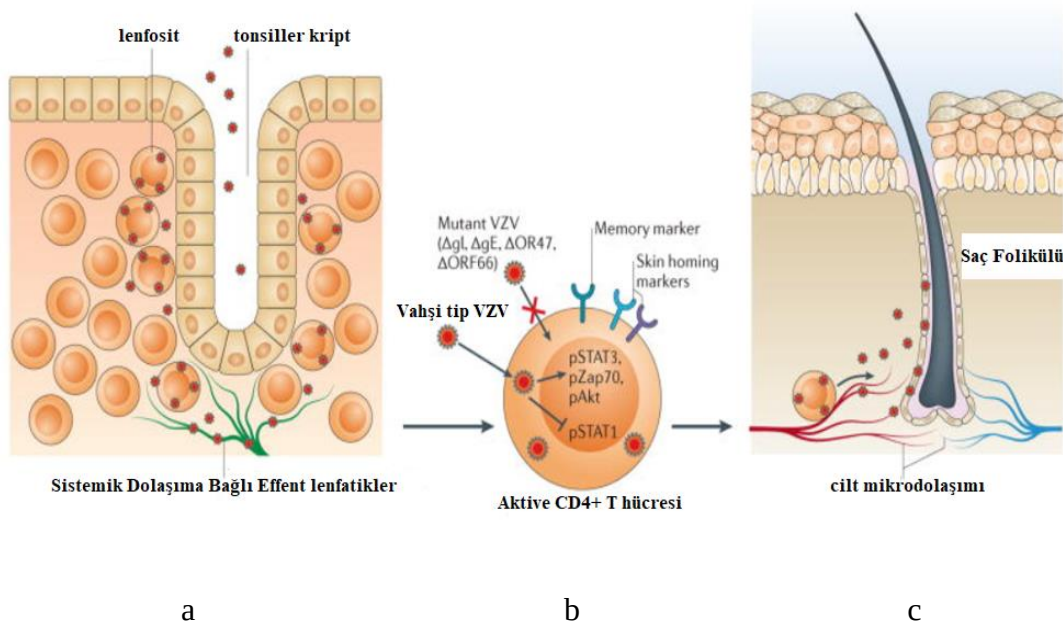
2.4 Etyopatogenezi

Varicella zoster virüsü, sadece insanlar için patojen olan sekiz herpes virüsünden biridir. En yaygın olarak çocuklarda görülen ve oldukça bulaşıcı olan varisella / suçiçeği adı verilen birincil bir enfeksiyona neden olur [33]. Birincil VZV enfeksiyonu üst solunum yolu mukozasının epitel hücrelerinde 2 ila 4. günlerde replikasyonla başlar ve T hücrelerini enfekte eder. 4 ve 6. günlerde birincil viremi meydana gelir. Son olarak da 14 - 16. günlerde, önce kılcıl damar endotel hücrelerini, sonra kılcıl damarları ve nihayetinde epidermisi istila eden viral partiküllerle tohumlayan ikincil bir viremi meydana gelir [34]. Enfekte T hücrelerinin virüsü kan dolaşımı yoluyla deriye taşıyabildiği bademciklere ve diğer yerel lenfoid dokulara viral yayılımı yansıtır. Birincil enfeksiyon sırasında, virionlar deri replikasyon bölgelerinden retrograd aksonal taşıma veya T hücre viremi ile ganglionlardaki duysal sinir hücresi gövdelerine ilerler ve latent hale gelir. Viral replikasyon yeniden aktive edildiğinde, VZV deriye anterograd aksonal taşıma yoluyla ulaşır ve dermatomda veziküler döküntü ile karakterize zoster semptomlarına neden olur. Etkilenen ganglion tarafından innerve edilir. Hem suçiçeği hem de zoster cilt lezyonları yüksek konsantrasyonlarda enfeksiyöz virüs içerir ve bu nedenle duyarlı bireylere bulaştan sorumludur [35].



Şekil 2. VZV nin yaşam döngüsü ve Replikasyonu [35]

VZV replikasyon modeli: Zarflı VZV partikülleri hücre zarına yapışır, tegümen proteinlerini kaynaştırır ve serbest bırakır. Kaplanmamış kapsidler, genomik DNA'nın çekirdeğe enjekte edildiği ve daireselleştirdiği nükleer gözeneklere kenetlenir. Nükleokapsidler birleştirilir ve yeni sentezlenmiş genomik DNA' yı paketler, iç nükleer zara hareket eder. Nükleer zar boyunca tomurcuklanır. Kapsidler sitoplazmaya girer ve virion glikoproteinleri trans-golgi bölgesinde olgunlaşır ve tegümen proteinleri veziküllerde toplanır. Kapsidler ikincil zarflanmaya maruz kalır ve yeni bir araya getirilmiş virüs parçacıklarının salındığı hücre yüzeylerine taşınır [17].



Şekil 3. VZV T hücre tropizmi [35]

VZV hücre ilişkili viremi modeline göre; tonsil T hücreleri, solunum mukozal epitel hücrelerinde VZV inokulasyonu ve replikasyonun ardından enfekte olur. T hücreleri, bademcik kriptlerini kaplayan skuamöz epitel hücreleri boyunca bademciklerin içine dışına yayılım sağlar (a). VZV, bademciklerde yaygın olan, deriye yerleşen belirteçlere sahip aktive edilmiş bellek T hücreleri için artan tropizm özelliğine sahiptir. (b) Bu T hücreleri, bağışıklık gözetimi için programlanmıştır ve virüsü kılcıl endotel hücrelerinden cilde aktarabilir. VZV glikoprotein E, gI ve viral kinazlar ORF47(open reading frame- açık okuma çerçevesi) ve ORF66, T hücresi enfeksiyonu için önemlidir. Hücresel gen ekspresyonunu düzenleyen proteinler, enfekte olmuş T hücrelerinde STAT-3 (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon-3) aktivatörü varlığında aktive edilir veya STAT-1 varlığında inhibe edilir. T hücrelerinin deriye geçtiği ve ilk VZV replikasyonun gözlemlendiği yer olan kıl foliküllerinin tabanı kılcıl damardan zengindir. (c)

VZV cilde ulaşımını kolaylaştırmak için çeşitli T hücre popülasyonlarını yeniden şekillendirebilir. VZV DNA, kızarıklık oluşumundan 10 gün önce T hücrelerinde (viremi) tespit edilebilir ve sonrasında bir hafta boyunca devam edebilir. Başlangıçta doğuştan gelen bağışıklık, deride viral çoğalmayı geciktirir ve bu da adaptif bağışıklığın gelişmesi için zaman kazandırır. Nihayetinde, doğuştan gelen kutanöz immün savunma mekanizması virüs tarafından yenilir ve deride (ve bazen iç organlarda) önemli viral replikasyon vardır ve bu da karakteristik suçiçeği döküntüsü ile sonuçlanır. Daha önce sağlıklı olan çocuklarda suçiçeğinin

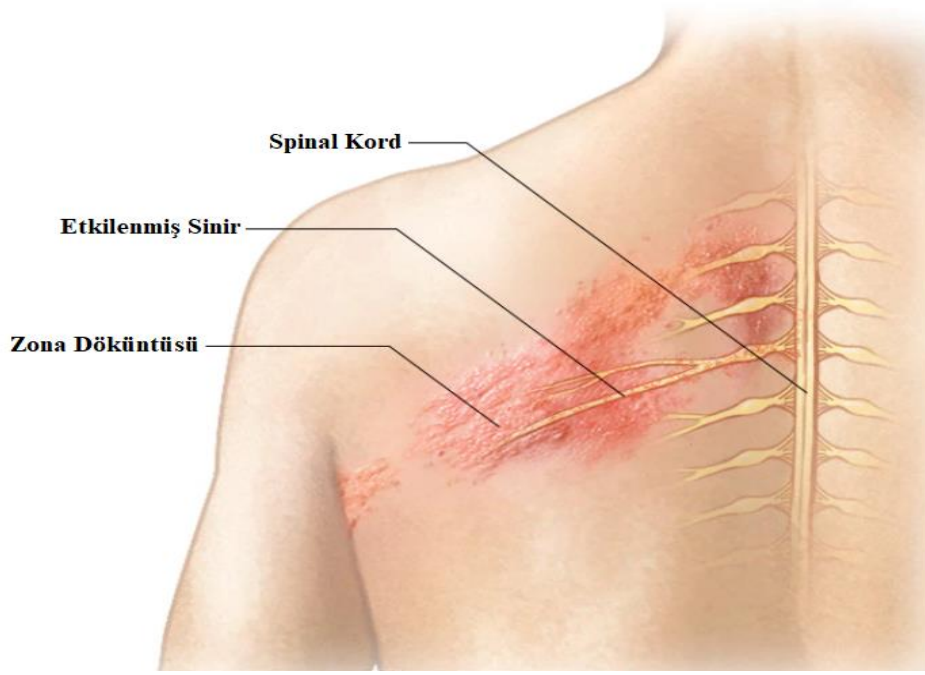
önemli ve öngörülemeyen komplikasyonları arasında ensefalit, hemorajik belirtiler ve cilt, kan, kemik ve akciğerleri içeren bakteriyel süperenfeksiyonlar bulunur [36].

VZV yeniden aktif hale geldiğinde gangliyonlar nekrotik ve hemorajik hale gelir. VZV proteinleri nöronlarda ve nöronal olmayan hücrelerde bulunur ve ganglionit, MHC sınıf I ve II proteinlerinin up-regülasyonu ve CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin infiltrasyonu ile belirginleşir. Ganglionit ve CD8⁺ T hücre infiltrasyonu zosterden sonra devam edebilir. Zarf glikoprotein E gibi geç viral proteinlerin varlığı, litik VZV enfeksiyonunun oluştuğunu gösterir. Latens ilişkili tüm proteinler sitoplazmiktir, ancak prodüktif enfeksiyon sırasında nükleer hale gelirler [14, 37].

2.5 Klinik Özellikler

Varicella, ciltte ve bazen mukozada kendi kendini sınırlayan bir döküntü ve ateş ile karakterizedir. Prodromal faz 5 güne kadar sürer, nadiren daha uzun sürebilir. Halsizlik, ateş, segmental ağrı, hiperestezi, yanma hissi ve kaşıntı vardır. Baş ağrısı ve iştahsızlık sık görülür. Döküntü maküler olarak başlar, hızla papüllere ilerler, ardından veziküler bir evre ve lezyonların kabuklanması izler. 1-2 hafta sonra kabuklar dökülür. Deri tutulumu tipik olarak tek taraflıdır ve bir sinir segmentiyle sınırlıdır. VZV oldukça bulaşıcıdır ve bulaşma, deri lezyonları ile doğrudan temas veya enfekte olmuş kişilerin solunum aerosolleri ile gerçekleşir. Merkezi sinir sistemi komplikasyonları, 4000 vakadan 1'inde kendi kendini sınırlayan serebellar ataksi, menenjit, meningoensefalit ve vaskülopatiyi içerir. VZV vaskülopatisine sekonder olarak variselladan aylar sonra inmeler meydana gelebilir ve teşhis edilmesi her zaman kolay değildir [12] [38].

Akut varisella enfeksiyonundan sonra VZV, duysal sinir ganglionlarında latent hale gelir. Daha sonra özellikle hücresel immün yanıtın zayıflamasıyla virüs reaktif olur ve latent halde bulunduğu gangliondan retrograd hareket ederek aynı dermatomda döküntüye neden olur. Herpes zoster genellikle bir ila üç dermatomda ağrı, kaşıntı, pareteziler (uyuşma veya karıncalanma), dizestezi (hoş olmayan duyular) veya dokunma duyarlılığı (allodini) ile karakterize bir prodromal faz ile başlar. Birkaç gün sonra, etkilenen bölgede tek taraflı bir makülopapüler döküntü belirir ve daha sonra veziküllere dönüşür. Bu veziküller genellikle 10 gün içinde kabuklanır ve sonrasında lezyonlar bulaşıcı değildir. Hematolojik malignitesi veya iyatrojenik immünosupresyonu olan hastalar gibi bağışıklığı baskılanmış hastalarda yayılma meydana gelebilir. Çoğu hastada, cilt lezyonlarının kaybolmasına, ağrının azalması ve ağrının 4 ila 6 hafta içinde tamamen iyileşmesi eşlik eder[39].



Şekil 4. Herpes zoster döküntüsünün dermatomal yayılımı

(<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/shingles/symptoms-causes/syc-20353054>)

Herpes Zoster nöro-aksisin herhangi bir bölgesini etkileyebilir. En yaygın bölge göğüstür ve bunu yüzdeki, tipik olarak trigeminal sinirin oftalmik dalının dağılımındaki lezyonlar izler. İmmün yetmezlikli hastalarda multidermatomal tutulum yaygındır ve immün yetmezlik durumunun ilk ipucu olabilir. Herpes zoster oftalmikusa sıklıkla zoster keratit eşlik eder ve bu durum fark edilmezse ve tedavi edilmezse körlüğe neden olabilir. Bu hastalarda görsel semptomlar mevcutsa, özellikle cilt lezyonları burnun medial tarafına uzanıyorsa (Hutchinson belirtisi) bir göz doktoru tarafından acil muayenesi zorunludur. Herpes zoster oftalmikus ve diğer lezyonlarla bağlantılı olan optik sinir tutulumuyla, optik nörit ve nöropati nadiren meydana gelmiştir. Zoster sonrası oftalmopleji en sık olarak üçüncü ve altıncı kraniyal sinir tutulumuyla meydana gelmiştir ve daha az sıklıkla dördüncü kraniyal siniri içerir [40].



Şekil 5. İmmün yetmezlikli hastada multidermatomal tutulumlu zona

(<https://www.cureus.com/articles/130840-an-atypical-rash-in-disseminated-herpes-zoster-a-case-report#!/>)

Yedinci kranial siniri (genikulat ganglionu) etkileyen zoster, dış kulak yolunda döküntüye neden olur (zoster oticus). Timpanik membranda ve dilin ipsilateral ön üçte ikisinde veya sert damakta döküntü ile ipsilateral yüz kaslarının zayıflığına veya felce neden olur. Periferik yüz zayıflığı ve zoster oticus kombinasyonu Ramsay Hunt Sendromu' nu oluşturur. Ramsay Hunt Sendromu geleneksel olarak zoster otik ile birlikte alt motor nöron yüz felci olarak tanımlansa da, bu hastaların çoğunda aynı zamanda kulak çınlaması, işitme kaybı, bulantı, kusma, vertigo ve nistagmus vardır. Bu sadece genikulat ganglionun değil, aynı zamanda sekizinci kranial siniri nadiren de V, VI, IX ve X. kranial sinirlerin tutulumuyla da olabilir. VZV' nin neden olduğu periferik yüz felci, döküntü yokluğunda gelişebilir [41].

Servikal ve lomber yayılımı, sırasıyla kol ve bacakta alt motor nöron tipi zayıflık izleyebilir. Servikal zoster'i nadiren diyafragma zayıflığı takip edebilir. Nadiren torasik zoster vakaları, karın fıtığı ile sonuçlanabilen karın kas güçsüzlüğü ile ilişkilendirilmiştir. VZV ayrıca lokalize ve dissemine zosterli bağışıklığı baskılanmış hastaların kanından izole edilmiştir, bu da hematojen yayılımın bir rolü olduğunu düşündürmüştür. Zoster'in kardinal patolojik özellikleri inflamasyon ve ilişkili nöritle birlikte hemorajik nekroz, lokalize leptomenenjit, tek taraflı segmental poliomiyelit ve ilgili motor ve duyu köklerinin dejenerasyonudur [42].

2.6 Komplikasyonlar

2.6.1 Postherpetik nevralji

Postherpetik nevralji (PHN), herpes zosterin en sık görülen kronik komplikasyonu ve enfeksiyon kaynaklı en yaygın nöropatik ağrı sebebidir. AHZ semptomları tipik olarak 2 ila 4 hafta içinde düzelse de, hastaların yaklaşık %10'unda, döküntüden sonra en az 3 ay ve bazen yıllar boyunca devam eden, sürekli, şiddetli, bıçak saplayıcı veya yanıcı, dizestetik ağrı ile karakterizedir. Akut herpes zoster sırasında latent haldeki virüs aktive olur, çoğalır ve etkilenen dermatom boyunca yayılır. Sonuçta, periferik ve merkezi nöronlara zarar veren enflamatuar immün yanıtı neden olur. Yeni sentezlenen virionlar, tüm duyuşal nöron türlerinin aksonları boyunca aksonal taşınmaya maruz kalır ve deride, sinir, kök ve ganglionlarda; nekroz ve hücre ölümüne neden olur. Hasarlı periferik sinirler, nosisepsiyon ağrı sinyallerini engelleme yeteneğini kaybeder. Bu da, nosiseptif ağrı aktivasyonu eşiğini düşürür ve spontan ektopik deşarjlara neden olur. Nihai sonuç, periferik sensitizasyon olarak bilinen bir fenomen olan, ağrısız uyaranlarla orantısız ağrı üretir[43].

Hücresele düzeyde, PHN, geçici reseptör potansiyel vanilloid 1 (TRPV1) gibi tipik olarak ağrı ile ilişkili reseptörlerin yanı sıra voltaj kapılı sodyum kanallarının ve voltaj kapılı potasyum kanallarının oranındaki bir artışı regüle eder. İnen inhibisyonun kaybına ek olarak dorsal boynuzda γ -aminobütirik asit (GABA) inhibitör internöronlarının da kaybolduğuna dair kanıtlar vardır. Duyuşal ganglionlar ve sinirlerin tutulumuna yönelik bir eğilim olmasına rağmen, enfeksiyonun ve enflamasyonun omuriliğin ön boynuzuna yayılmasından dolayı motor bozukluklar meydana gelebilir. Motor nöron aksonları veya hücre gövdeleri, enflamatuar hücrelerin ve yakınlardaki enfekte somatosensoriyel hücrelerden moleküllerin yayılması nedeniyle sıklıkla dejenerasyona uğrar ve bazı hastalarda ağrının yanı sıra motor bozulma belirtileri de gelişir [44].

PHN, irritabl nosiseptör ve deafferentasyon modellerine bölünmüştür. İritabl nosiseptör modeli, ciddi mekanik, termal ve dokunsal allodini olarak; minimum duyuşal kayıpla kendini gösterir ve C lifi aktivitesi ile ilişkilidir. Normal olarak, C lif nosiseptörleri, zararlı uyaranlarla uyarılır. Bununla birlikte, daha önce açıklanan moleküler değişikliklerle, C lifleri duyarlı hale gelir, aksiyon potansiyelleri için eşiklerini düşürür ve deşarj hızlarını ve büyüklüklerini artırarak, periferik sinir sistemi aracılı spontan ağrı ve allodini ile sonuçlanır [45].

Deafferentasyon modeli, ilgili dermatomlarda allodini ve duyu kaybı ile ilişkilidir, bu da dorsal boynuzun yeniden düzenlenmesine ve etkilenen bölgede C liflerinin sayısının azalmasına neden olur. İlginç bir şekilde, PHN'li hastalarda yapılan çalışmalarda alınan deri biyopsileri, etkilenen bölgelerde ciddi epidermal serbest sinir uçları kaybı göstermektedir. Bu fenomen, A- β liflerinin (dokunma ve basınç gibi mekanik uyaranlara yanıt veren büyük çaplı lifler) filizlenmesine yol açar ve nihayetinde daha önce C lifleri ile sinapslar yoluyla ağrıyı ileten spinotalamik yollar ile bağlantılar üretir. Bu sırt boynuzu yeniden organizasyonu, spinotalamik yolları ve basınç tipi periferik uyaranları birbirine bağlayarak santral sinir sistemi aracılı allodiniye neden olur [46].

PHN'li hastaların çoğu, üç tip ağrı tanımlar: 1) Sürekli, şiddetli yakıcı bir ağrı; 2) Paroksizmal, delici bir ağrı ve 3) Allodini (normalde zararlı olmayan bir uyaranın ağrı olarak algılanması). Bazı hastalar ağrıdan ziyade kaşıntıdan daha fazla rahatsız olabilmektedir. 60 yaşın üzerindeki zoster hastalarının yaklaşık %40'ı postherpetik nevrалji yaşar. PHN' li hastalar düşük yaşam kalitesinden, fiziksel işlevsizlikten ve psikolojik ruh halinden muzdariptir ve hem bireysel hem de toplumsal düzeyde sağlık bakımı yüküne neden olur. PHN, özellikle birinci basamakta yetersiz teşhis edilme ve yetersiz şekilde yönetilme eğilimindedir [47].

Postherpetik Nevralji tedavisinde; nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAID) etkili olmamakla birlikte [48], trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), gabapentin veya pregabalin gibi gabapentinoidler ilk tercih edilen tedavilerdir.

İyi analjezik etkisine rağmen opioidler, PHN gibi nöropatik ağrıyı tedavi etmek için kullanımı; kötüye kullanım, aşırı doz ve bağımlılık konusundaki endişeler nedeniyle tartışmalıdır. Opioidler, PHN için ikinci veya üçüncü basamak ajanlar olarak kullanılmaktadır [49]. Tramadol zayıf bir opioid olarak kabul edilir ve PHN' de ağrının giderilmesinde daha az etkili olduğu kanıtlanmışsa da hastalar tarafından iyi tolere edilen güvenli bir ilaçtır[50].

Clostridium botulinum tarafından salgılanan bir toksin olan Botulinum Toksin A, kronik ağrının tedavisinde de kullanılır. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de esas olarak sinir terminallerinden ve dorsal kök ganglionlarından ağrı mediatörlerinin salınmasını engelleyerek, sinir uçlarının etrafındaki enflamasyonu azaltarak, sodyum kanallarını devre dışı bırakarak ve aksonal taşıma sergileyerek etki eder [51].Topikal kapsaisin merhemi veya lidokainli transdermal ilaç verme sistemleri yardımcı olabilir [52].

PHN' nin önlenmesi ve tedavisi için sempatik sinir bloklarının etkinliği ve güvenliği farklı çalışmalar tarafından doğrulanmaktadır [49]. Akut Herpes zoster geçiren bir hastada

uygulanan sinir bloğunun hem ağrı şiddetini azalttığı hem de postherpetik nevralji gelişmesini azalttığı gösterilmiştir. Tekrarlayan veya sürekli epidural ve paravertebral blokları içeren somatik bloklar, PHN' yi önlediği ve insidansını azalttığı kanıtlanmıştır [53]. İntratekal glukokortikoid enjeksiyonlarının, bahsedilen tedaviler başarısız olduğunda inatçı PHN' li hastalarda etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak trigeminal siniri tutan PHN için kullanılamaz [54].

Konservatif tedavinin başarısız olduğu kronik ağrı durumlarında kullanılan bir diğer tedavi seçeneği de nöromodülasyondur. Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) [55], periferik sinir stimülasyonu (PNS) [56], Spinal Kord Stimülasyonu (SCS) ve konservatif tedavi ile kombinasyon halinde radyofrekans gibi çeşitli yöntemlerle nöromodülasyon PHN' nin önlenmesine katkıda bulunmuştur. Spinal kord stimülasyonunun PHN' nin tedavisinde ve önlenmesinde yararlı olduğu bildirilmektedir [57].

HZ insidansını azaltmak ve PHN' yi önlemek için Amerika Birleşik Devletleri' nde 60 yaş ve üzerindeki bağışıklığı yeterli yetişkinlere zoster aşısının uygulanması önerilmektedir [58]. Canlı zayıflatılmış bir zoster aşısı, HZ' yi ve bununla ilişkili komplikasyonları önlemek için 2006 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. PHN tedavisi veya birincil suçiçeği enfeksiyonuna karşı korunma için endike değildir. HZ insidansını ve PHN oluşma riskini başarıyla azaltmıştır[59].

2.6.2 VZV vaskülopatisi

VZV reaktivasyonunun muhtemelen en önemli nörolojik komplikasyonu hem büyük hem de küçük serebral arterlerin üretken viral enfeksiyonuna bağlı bir vaskülopatidir. Bununla birlikte, son kanıtlar herpes zoster enfeksiyonunun inme için bir risk faktörü olduğunu ortaya koyduğundan ve zosterin kendisi de sık olduğundan; 85 yaşına kadar tüm bireylerin yaklaşık yarısında görülür. Bu, VZV vaskülopatisinin muhtemelen nadir görülen bir komplikasyon olmadığını düşündürür. Klinik görünüm hem iskemik hem de hemorajik inme, serebral anevrizma, temporal arter tutulumu, arteriyel diseksiyon, geçici iskemik ataklar (TİA), serebral venöz tromboz ve spinal ve periferik arter trombozu dahil olmak üzere oldukça değişken olabilir[60, 61].

Patolojik olarak, etkilenen arterlerin adventisya ve intimasında ve daha sonraki bir aşamada mediada T hücreleri ve makrofajlarla inflamatuvar bir infiltrasyon görülür. Enfekte arterler genellikle çok çekirdekli dev hücreler, Cowdry A inklüzyon cisimcikleri, herpes viryonları ve VZV DNA ve antijenleri içerir [62].

VZV vaskülopatisinin klinik görünümü önemli ölçüde değişiklik gösterse de tipik olarak zoster döküntüsünden haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar hatta döküntü olmadan dahi ortaya çıkabilir; ardından ilerleyici bilişsel bozukluk, nöbetler ve diğer fokal belirtiler gibi nörolojik özellikler izlenebilir[60, 63].

Hem MRG hem de BT, iskemi veya kanamayı gösterebilir ve anjiyografi bir vaskülit düşündürülebilir. Teşhis, etkilenen hastanın beyin omurilik sıvısında VZV DNA'sının PCR ile tespiti ile konulabilir, ancak BOS'ta anti-VZV IgG antikorunun varlığının da tanı koyabileceği gösterilmiştir. Hatta, VZV vaskülopatisinde bazen negatif olabilen PCR -VZV DNA 'den daha hassastır[61]. Tedavi; iki haftalık bir intravenöz asiklovir ve bir haftalık oral kortikosteroid ile olmalıdır; ancak bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve tekrarlayan vakalarda, kortikosteroid ve antiviral tedavinin süresi, bağışıklığı yeterli olanlara göre daha uzun olmalıdır[61].

2.6.3 VZV miyelopatisi ve segmenter zayıflık

Bir herpes zoster atağından sonra ortaya çıkan segmenter motor zayıflık iyi bilinmektedir, ancak döküntü ile zayıflık arasındaki süre bir günden birkaç aya kadar oldukça değişken olabilir. Döküntü ve halsizlik genellikle aynı bölgede ortaya çıkarken, vakaların yaklaşık %10' unda ikisi arasında topografik ayrışma olabilir. Zayıflık üst veya alt ekstremiteleri, diyaframı, interkostal kasları veya sfinkterleri etkileyebilir[61].

VZV miyelitinin iki klinik sunumu mevcuttur. Birincisi, duysal özellikler ve sfinkter problemleri olan veya olmayan, kendi kendini sınırlayan, monofazik bir spastik paraparezidir. Bu "postenfeksiyöz miyelit", genellikle akut suçiçeği veya zosterden günler ila haftalar sonra, bağışıklığı yeterli hastalarda ortaya çıkar. Patogenezi bilinmemektedir. BOS genellikle normal veya hafifçe yükselmiş bir protein ile hafif bir mononükleer pleositoz gösterir. Bazıları kendiliğinden iyileşmesine rağmen, bu hastaları tedavi etmek için steroidler kullanılır[64, 65].

İkinci sunum ise, çoğunlukla bağışıklığı baskılanmış kişilerde görülen sinsi, ilerleyici ve bazen ölümcül bir miyelittir. AIDS çok yaygın olduğu için bu, VZV miyelitiyle ilişkili en yaygın durumdur. BOS incelemesinde, ağırlıklı olarak yüksek proteinli hafif mononükleer bir pleositoz görülür. MRG' de, uzunlamasına serpijinöz kontrastlanan lezyonlar görülür. Teşhis, BOS' da VZV-DNA, anti-VZV IgG' nin veya her ikisinin varlığı ile doğrulanır[66]. Ölümcül vakalardan alınan omuriliğin patolojik ve virolojik analizleri, VZV'nin parankimde açık bir şekilde invazyonunu ve bazı durumlarda virüsün komşu sinir köklerine yayıldığını göstermiştir[67, 68]. Pek çok hasta antiviral tedaviye olumlu yanıt vermektedir. VZV

miyelitinde döküntü gelişebilmesi önemlidir. İntravenöz asiklovir ile erken tanı ve agresif tedavi, bağışıklığı baskılanmış hastalarda bile yardımcı olmuştur. Antiviral ajanlara ek olarak steroidlerin faydası bilinmemektedir[69].

2.6.4 VZV ensefaliti ve kranial nöropatiler

Bir meningoensefalit, herpes zoster ile bağlantılı olarak da tanımlanmıştır; ancak döküntüden önce gelebilir, onunla eş zamanlı olabilir veya döküntüden sonra ortaya çıkabilir. Bu komplikasyon nispeten nadirdir ve hafif seyirlidir. Patogenezi net anlaşılamamıştır. Klinik tablo, akut veya daha kademeli, nispeten hafif bir başlangıçla veya ilişkili bir menenjit unsuru varsa baş ağrısı, ateş ve boyun sertliği ile bir ensefalomiyelit ile birlikte. AIDS gibi bağışıklığı baskılanmış kişilerde hastalık daha ciddi seyirlidir. Hastalık sırasında motor zayıflık da olabilir. BOS' ta pleositoz vardır ve tanı; BOS' ta anti-VZV IgG antikoru da içerebilen VZV DNA'yı saptamak için PCR kullanılarak konulabilir. EEG (elektroensefalogram) normal olabilir veya spesifik olmayan anormallikler gösterebilir[70].

Herpes zoster tarafından en sık etkilenen kranial sinir, yedinci kranial sinir olan fasiyal sinirdir. 1907 yılında Hunt tarafından tanımlandığı gibi klasik olarak otik zoster ve ipsilateral yüz felcinin kombinasyonu olan Ramsay Hunt Sendromu olarak adlandırılır. Fasiyal sinirin duyu ganglionu olan genikulat ganglionun etkilenmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Ramsay Hunt Sendromu, klinik olarak; fasiyal sinirin korda timpani dalının tutulumuna bağlı olarak kulak çınlaması, sağırılık ve vertigo, dış kulak yolunu tutan zoster veziküller nedeniyle oluşan kulak ağrısı (otalji) ve dilin ön üçte ikisinde tat kaybı gibi semptomlar verir. Tedavi, oral asiklovir (veya valasiklovir veya famsiklovir) ve kortikosteroidlerin bir kombinasyonudur[70].

Herpes Zoster, trigeminal (beşinci) kraniyal sinirin oftalmik dalını etkilediğinde; keratit, sklerit, iritis ve retinit gibi bir dizi lokal oküler komplikasyonlar izlenebilir. Ayrıca, oftalmopleji, sefalik zoster vakalarının küçük bir bölümünde ortaya çıkabilir. Kranial sinirlerin çoğu, tek başına veya diğer kraniyal sinirlerle birlikte, herpes zoster tarafından etkilenebilmektedir[70].

2.6.5 Zoster sinüs herpeti

Zoster sinüs herpeti (ZSH), karakteristik döküntü yokluğunda VZV' ye bağlı tipik dermatomal ağrı olduğunda kullanılan terimdir. VZV' nin gerçekten de bu tür semptomların nedeni olduğu, asiklovir tedavisinin dermatomal ağrılarını iyileştirdiği hastaların BOS' unda

PCR ile VZV DNA' sının varlığı gösterilerek kanıtlanmıştır[71]. ZSH tanısı, BOS' ta veya periferik kan mononükleer hücrelerinde VZV DNA' sının PCR tespiti veya BOS' ta anti-VZV IgG antikorunun varlığı ile konulabilir[63, 72]. VZV DNA saptanamadığında bile anti-VZV IgG antikorunun varlığı sayesinde ZSH tanısı koymak mümkündür. ZSH spektrumunun sanıldığından çok daha geniş olduğu son yıllarda ortaya çıkmıştır.

Virolojik analizler, VZV'nin meningoensefalit, vaskülopati, miyelit, serebellar ataksi ve polinöritis kranialis ile ilişkisini göstermiştir, hepsinde döküntü yoktur. Ek olarak, üçüncü kranyal sinir felçleri, retinal periflebit, üveit , iridosiklit ve diskiform keratit vakaları , tümü döküntüsüzdür ve virolojik olarak VZV 'nin neden olduğu doğrulanmıştır[73, 74]. Bu sendromun spektrumu artarken, klinisyenin; döküntüsü olmayan, persistan radiküler ağrısı olan ya da teşhis edilmemiş akut, subakut ya da kronik serebral ya da omurilik özellikleri olan ve BOS' ta pleositozu olan herhangi bir hastada ZSH tanısından şüphelenmesi önemlidir [72].

2.6.6 VZV Enterik tutulum

Gine domuzu enterik nöronlarında gecikme (latens) ve reaktivasyon özelliklerine sahip bir in vitro VZV enfeksiyonu modelinin geliştirilmesi, insan enterik nöronlarında latent VZV' nin araştırılmasına yol açmıştır[75]. Nitekim rutin gastrointestinal (GI) cerrahi geçiren çocuklarla ilgili çalışmalar, enterik nöronlarda ORF 63, 4 ve 66' yı (tipik latent enfeksiyon) göstererek latent gastrointestinal VZV' nin tanımlanmasına yol açtı[76]. Zosterli çocuklardan ve yetişkinlerden alınan tükürükte VZV DNA' nın daha sonra tanımlanması, cilt lezyonlarının yokluğunda GI kanalda VZV 'nin reaktivasyonunu saptamada kullanıldı. VZV' nin neden olduğu mide ve kolonik ülserler, tükürükte VZV ve GI dokularında immüno floresan deneyleri ile tanımlandı[77]. Muhtemelen VZV, suçiçeği viremi sırasında enterik ganglionlara ulaşır ve burada latent kalır. Latent aşı virüsü olan Oka Suşu da zaman zaman çalışmalarda gösterilmiştir[77, 78]. Vücuttaki en büyük bağışıklık organı olan GI sistemin de VZV' nin asemptomatik reaktivasyonunun, virüse karşı uzun süreli bağışıklığın korunmasında bir rol oynaması mümkündür[79].

2.6.7 Ayırıcı tanı

Zosterin başlıca ayırıcı tanıları; zosteriform herpes simplex; hemorajik ve büllöz erizipel gibi farklı erizipel formlarıdır. Diğer ayırıcı tanıları ise; kontakt dermatit, böcek ısırıkları, büllöz pemfigoid ve pemfigus vulgaris gibi büllöz dermatozlardır. Klinik tablonun atipik olduğu durumlarda, özellikle hiçbir semptom yoksa viral PCR veya viral kültür ile seroloji çalışılmalı ve ayrıca Tzanck testi yapılmalıdır. Zoster lezyonlar iyileştikten sonra kronik ağrı devam ederse

tanı geriye dönük, serolojik testlerle doğrulanabilir ancak bu aşamada viral tespit mümkün değildir[80].

2.7 Teşhis

Suçiçeği ve zoster teşhisi çoğunlukla klinik olarak sırasıyla karakteristik jeneralize veya tek taraflı dermatomal veziküler döküntülere dayanarak yapılır. Yaygın zoster döküntüsü, minimal döküntü veya zoster sinüs herpeti olarak da bilinen döküntüsüz zoster, zosteriform herpes simpleks, aşılanmış bireylerde modifiye suçiçeği; enterovirüs, poksvirüs, riketsiya, ilaç reaksiyonları veya kontakt dermatitin neden olduğu döküntü gibi durumlar tanıyı güçleştirebilmektedir. Böyle durumlarda, uygun tedaviyi ve halk sağlığı önlemlerini planlamak için hızlı teşhis gereklidir[14]. Serum örneklerinde VZV'ye özgü antikorların ölçülmesiyle tanı konabilir, ancak hastaların antikor geliştirmesi için geçen süre nedeniyle klinik olarak yararlı olacak kadar hızlı sonuçlar vermez. Serum antikorları, anti-VZV IgM saptanmadıkça ve hatta varlığı spesifik olmadıkça genellikle yardımcı olmaz[14].

VZV enfeksiyonunun laboratuvar teşhisi için en yararlı yaklaşımlar; deri veziküllerinin sıvı, kabuk veya sürüntüsü, tükürük [81, 82] veya nörolojik semptomlar varlığında beyin omurilik sıvısından alınan materyal üzerinde PCR çalışılmasıdır[83, 84]. VZV antijenlerinin veziküllerden doğrudan immüno floresans ile saptanması da hızlı ve spesifiktir; ancak PCR' dan daha az duyarlıdır[85]. Suçiçeği ve zoster sırasında, tükürükte viral DNA saptanabilir ve bu yöntem, döküntülü veya döküntüsüz semptomatik hastalarda teşhis açısından yararlı ve spesifiktir[86]. VZV' nin asiklovire dirençli olup olmadığını belirlemek için kısıtlama enzimi sindirimi ve viral genomun belirli bölümlerinin dizilimi ile birlikte PCR kullanılabilir[87]. Aşılanmış bireylerde döküntü veya menenjit (döküntü olmasa bile) gibi VZV enfeksiyonunu düşündüren semptomlar geliştiğinde; PCR ile VZV' yi tanımlamak önemlidir zira virüsün vahşi tip VZV veya aşı suşu (oka) olup olmadığını bilmek önemlidir[88].

Özellikle, virüsün subklinik reaktivasyonunu gösteren, spesifik semptomların yokluğunda ciddi stres altındaki yetişkinlerin[89] ve çocukların[90] tükürüğünde VZV DNA geçici olarak tespit edilebilir . Bununla birlikte, tükürük testi oldukça spesifiktir çünkü VZV DNA, 60 yaşın altındaki asemptomatik insan gönüllülerde nadiren saptanır[91]. VZV DNA' nın varlığı, virüsün bulaşıcı olduğunu kesin göstermez. Zoster sırasında, enfekte olmuş tek bir hücre binlerce VZV DNA kopyası içerebilir ve bu DNA, bulaşıcı VZV temizlendikten sonra uzun süre devam edebilir. Aksine, herpes simpleks virüsü ile enfeksiyonların çoğu asemptomatik bulaşmadan kaynaklanır. Bununla birlikte, minimal semptomları olan bağışıklığı

yeterli bireylerde tükürükte veya kanda VZV DNA'nın saptanması, döküntü başlangıcından önce erken zoster şüphesinin teşhis edilmesine ve PHN' den sorumlu hasar oluşmadan önce gangliyonik enfeksiyonu durdurmak için yeterince erken antiviral tedavinin başlatılmasına izin verebilir[16]

2.8 Tedavi

2.8.1 Antiviral ajanlar

VZV' nin enfekte hücrelerde replikasyonu, antiviral ajanların uygulanmasıyla bloke edilebilir. Özellikle zonada erken uygulama doku hasarını azaltabilir ve böylece etkilenen ganglion hücrelerinin yıkımı azaltılabilir, hatta önlenebilir. VZV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antiviral ajanların çoğu, bir viral timidin kinaz (TK) tarafından fosforilasyon gerektiren nükleozid analoglarıdır. Nükleozit analoglarının trifosfatları, viral DNA polimerazlarını inhibe eder ve durdurur. Büyüyen DNA zincirine "yanlış" substrat olarak dahil edilir. Asiklovir / valasiklovir varlığı durumunda, daha fazla bağlanma için gerekli olan 3' pozisyonunda hidroksi grubunun bulunmaması nedeniyle zincirin sonlanmasına neden olur. Diğer nükleozid analog bileşiklerin varlığında, ilacın DNA' ya dahil edilmesi mümkündür[92].

Zona kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Tam iyileşme genellikle risk faktörü olmayan gençlerin gövde veya ekstremitelerini etkilediğinde gerçekleşir. Antiviral tedavi, iyileşme sürecini kısaltma avantajına sahiptir. 50 yaş üstü hastalarda, immün yetmezlikli hastalarda, kraniyal sinir tutulumu olanlarda ve birden fazla segmenti tutan vezikülleri olan hastalarda acil sistemik antiviral tedavi gereklidir. Sistemik antiviral tedavi, hastalık seyrinde mümkün olduğunca erken, cilt lezyonlarının başlamasından sonraki 48 saat ila 72 saat içinde başlatılmalıdır. Daha sonraki tedaviler, immünsüpresyon kanıtı olan ve iç organların tutulduğu yaygın zona gibi özel durumlarda ve ısrarcı herpes zoster oftalmikus ve zoster otikusta etkili olabilir. Zona tedavisinde topikal antiviral ajanların rolü yoktur[80].

2.8.1.1 asiklovir

Asiklovir, VZV enfeksiyonlarının antiviral tedavisi için standart terapötik ajandır. Ancak oral biyoyararlanımı düşüktür (%15-30). Riskli suçüçeği hastalarında ve bağışıklığı olan hastalarda zona tedavisi oral kullanılabilir. Şiddetli VZV enfeksiyonlarında, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda, asiklovir intravenöz (iv) olarak uygulanmalıdır. Asiklovirin iv uygulamasından sonra nadir de olsa, santral sinir sistemi üzerine yan etkiler gözlenirken, oral alınan ilaçlar gastrointestinal yan etkilerle

ilişkilendirilebilir. Böbrek toksisitesi olan maddeler asiklovir ile aynı anda kombine edilmemelidir. Laboratuvar tetkikleriyle böbrek ve karaciğer parametreleri izlenmelidir[92].

2.8.1.2 valasiklovir

Asiklovirin ön ilacıdır ve oral olarak uygulanır. Oral yolla alınmasından sonra, hepatik bir enzim olan valasiklovir hidrolaz tarafından asiklovire dönüştürülür. Valasiklovir %54' lük bir oral biyoyararlanıma sahiptir, bu da asiklovirin oral alımından sonrakine göre üç ila dört kat daha yüksek ilaç konsantrasyonları ile sonuçlanır ve daha uzun dozlama aralıkları ve daha iyi uyum sağlanır. Valasiklovir uygulaması, bağışıklığı yeterli yetişkinlerde zosterin antiviral tedavisi için onaylanmıştır. Valasiklovir, çocukluk ve ergenlik döneminde antiviral tedavi için onaylanmamıştır. Olası yan etkiler, asiklovirin yan etkileriyle benzerdir[92].

2.8.1.3 pensiklovir

Etki mekanizması asiklovirle benzerdir. HSV ve VZV DNA için pensiklovir inhibitör konsantrasyonları, asiklovirden 100 kat daha yüksektir. Bununla birlikte, pensiklovir, asiklovire kıyasla daha uzun (1 saat) hücre içi yarı ömre (7-20 saat) sahiptir. Pensiklovir ağızdan verildiğinde zayıf bir şekilde emilir.

2.8.1.4 famsiklovir

Famsiklovir, pensiklovirin inaktif diasetil ester ön ilacıdır ve ince bağırsak ve karaciğerde iki ester grubunun ayrılmasıyla ortaya çıkar. Pensiklovirin oral absorpsiyonu çok düşüktür. Bu ilacın sadece lokal HSV enfeksiyonlarının antiviral tedavisi için kullanılmasının nedeni budur. Oral uygulamadan sonra, famsiklovir' in biyoyararlanımı %77' dir. 25 yaşından itibaren bağışıklık sistemi baskılanmış erişkinlerde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda zosterin antiviral tedavisinde kullanılır. Valasiklovire benzer şekilde, famsiklovir çocukluk ve ergenlik döneminde onaylanmamıştır. Nadir durumlarda, famsiklovir alınması baş ağrısına, zihinsel karışıklığa ve mide bulantısına neden olabilir[92].

2.8.1.5 brivudin

Siklik nükleozit analogu brivudin, viral timidin kinaz (TK) tarafından monofosfatına ve difosfatına dönüştürülür. Brivudin oral olarak uygulanır ve yaklaşık %40'lık bir biyoyararlanıma sahiptir. İmmünokompetan (bağışıklığı yeterli) yetişkinlerde zosterin antiviral tedavisinde kullanılır. Çalışma eksikliği nedeniyle güvenlik profili bilinmediğinden, brivudin çocuklar ve ergenlerde antiviral tedavi için onaylanmamıştır. Bu nedenle; ajan, çocuk ve ergenlerde kullanılmadan önce risk-fayda oranı dikkatlice incelenmeli ve ebeveynler

bilgilendirilmelidir (endikasyon dışı kullanım). Prensip olarak, brivudin iyi tolere edilir. Bununla birlikte, gastrointestinal rahatsızlıklar, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer enzimlerinde artış ve kan sayımında geri dönüşlü değişiklikler meydana gelebilir[92].

2.8.1.6 foskarnet

Pirofosfat analogu olan foskarnet, pirofosfat değişimini önleyerek çok sayıda DNA ve RNA virüsünün viral DNA polimerazını inhibe eder. Foskarnetin antiviral aktivitesi için metabolize olması gerekmediğinden, nükleozid analoglarına dirençli VZV suşlarına karşı da etkinliği vardır. Bu nedenle, asiklovire karşı şüpheli bir klinik direnç olduğunda, özellikle şiddetli zoster seyri olan bağışıklığı baskılanmış nadir vakalarda, alternatif antiviral tedavi için foskarnet önerilmektedir. Renal fonksiyon bozuklukları ve ürogenital mukozanın toksik nedenli ülserleri foskarnetin önemli yan etkileridir[92].

Asiklovir ve diğer antivirallerin tedavisinin nadir bir yan etkisi renal toksisitedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekebilir. Sadece brivudin renal toksisiteye neden olmaz. Bununla birlikte, brivudin için mutlak bir kontrendikasyon, son dört hafta içinde 5- Fluorourasil veya 5- fluoroprimidin bileşikleriyle herhangi bir tedavidir[47].

Asiklovire dirençli HZ durumunda, Famsiklovir bir alternatiftir. Valgansiklovir, gansiklovirin oral olarak uygulanabilen bir valin ester ön ilacıdır ve yakın zamanda VZV' ye karşı aktivitesi gösterilmiştir[93]. Amenamevir gibi helikaz- primaz inhibitörleri, çift sarmal iki tek sarmal halinde ayırmak için DNA sentezinde ilk adım olan replikasyon çatalının ilerlemesini engeller. Amenemavir bu yeni sınıfın ilk bileşiğidir ve Japonya' da HZ tedavisi için onay almıştır[94].

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda VZV reaktivasyonunun önlenmesi özellikle önemlidir. ABD' deki 45 nakil merkezi arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, ACV 2 x 400 mg/ gün HZ' yi önlemek için en yaygın kullanılan dozken, düşük doz Famsiklovir de etkili görünmektedir[95].

İLAC	DOZAJ	NOTLAR
Asiklovir	Yetişkinler: 5 × 800 mg/gün (po)	Sınırlı biyoyararlanım
	3 × 500 mg/gün iv	Komplike olmayan HZ' de
	3–5 × 10 mg/kg/gün	Şiddetli HZ' de, immünstüpresyon durumunda
		10 gün, genellikle 5-7 gün
	Çocuklar: 3 × 10 mg/kg/gün	Maksimum günlük doz 2,5 g
Brivudin	Yetişkinler: günde bir kez 125 mg po	5 gün boyunca.
Valasiklovir	Yetişkinler: 3 × 1000 mg/gün po	7 gün boyunca
Famsiklovir	Yetişkinler: 3 × 250–500 mg/gün	ACV' ye dirençli hastalarda 2. sırada

(iv: intravenöz, po: peroral - oral yoldan, ACV: Asiklovir)

Şekil 6. HZ' de kullanılan bazı antiviral ajanların doz ve özellikleri (94)

2.9 Aşılama

2.9.1 Varisella aşısı

Suçiçeğini önlemek için canlı zayıflatılmış bir aşının geliştirilmesi 1974' te Takahashi tarafından gerçekleştirildi. VZV, suçiçeği olan bir erkek çocuktan izole edildi ve virüs, insan ve kobay fibroblastlarında 33 seri pasaj (bazı pasajlar 34 °C gibi düşük sıcaklıktaydı) için kültürasyon yoluyla zayıflatıldı[96]. Canlı, zayıflatılmış Oka aşısı (vOka), vahşi tip Oka ebeveyn soyundan ayıran 42 tek nükleotit polimorfizmi ile farklı VZV genotiplerinin bir karışımından oluşur[97]. Başlangıçta, latent vOka korkusu, virüsün onkojenik olma olasılığı ve aşılama bağışıklığın uzun süreli olmama olasılığı nedeniyle aşı oldukça tartışmalıydı. Aşı, dünyanın geri kalanına ulaşmadan önce yaklaşık 5 yıl Japonya' da test edildi[98]. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi suçiçeğini önlemenin önemli olduğuna şüphe yoktu; o zamanlar antiviral tedavinin ilk günleriydi. Bununla birlikte, çocukları yeniden aktif hale

gelebilecek latent enfeksiyona neden olan canlı bir virüsle aşılamanın güvenli olup olmadığı birçokları için sorunluydu[14]. Ancak suçiçeği aşısının morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğinin ve remisyonadaki lösemili çocuklara uygulanmasının güvenli olduğunun gösterilmesi uzun sürmedi[99]. Bağışıklığı baskılanmış çocuklardaki başarı göz önüne alındığında, Amerika Birleşik Devletleri'nde suçiçeğine duyarlı sağlıklı çocuklarda klinik deneyler yapılmasına karar verildi. Bu denemeler de oldukça başarılıydı ve canlı atenüe suçiçeği aşısı sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm sağlıklı çocuklar için iki dozluk bir rejimle ruhsat aldı[99]. Günümüzde suçiçeği aşısı tüm dünyada kullanılmaktadır, ancak birçok ülke henüz iki dozluk bir program uygulamamaktadır. Bir doz yaklaşık %85 koruma sağlarken, iki doz aşılananların yaklaşık %98'ini korur[100]. Sağlıklı bebeklerin ve çocukların yaygın olarak aşılanması, suçiçeği aşısının bağışıklığı baskılanmış hastalara artık sunulmadığı Amerika Birleşik Devletleri'nde sürü bağışıklığına yol açmıştır. Suçiçeği artık Amerika Birleşik Devletleri'nde nadir hale geldi; suçiçeği nedeniyle hastaneye yatışlarda ve ölümlerde (%87 azalma) dramatik bir eşzamanlı düşüş olmuştur[100]. Ülkemizde varisella aşısı ulusal aşı takvimimize 2013 yılında dâhil edilmiş olup, tek doz halinde 1 yaşında uygulanmaktadır[101]. Aşılanmış çocuklarda da herpes zoster gelişebilmektedir. Aşılanmış çocuklarda görülen herpes olgularının bir kısmı vahşi tip VZV'ye, bir kısmı da aşı ilişkili VZV'ye bağlı gelişmektedir[102]. Latent VZV'nin sessiz reaktivasyonu endojen olarak bağışıklığı artırabilir ve suçiçeği ve zostere karşı uzun süreli bağışıklığa katkıda bulunması muhtemeldir[103].

Suçiçeği aşısı güvenlidir ve iyi tolere edilir. Aşılamadan sonra ciddi yan etkiler olağan dışıdır; yaklaşık 100 milyon çocuk ve yetişkin aşılanmıştır ve aşıyla ilişkili ciddi reaksiyonları çok nadiren rapor edilmiştir. Neredeyse sadece bağışıklığı baskılanmış ve tanı konmamış alıcılarda meydana gelmiştir. Aşı yapılan kişilerde suçiçeği gelişimi alışılmadık bir durumdur ve meydana geldiğinde çoğunlukla hafif seyirlidir. Aşılamadan sonraki ilk ayda döküntü gelişen aşıları çocuklar, Oka suşu (vOka)'yı nadiren yakın temaslara bulaştırır; vahşi tip VZV nedeniyle suçiçeği geliştirenlerin virüsü başkalarına bulaştırma olasılığı daha yüksektir[22]. Bulaşma, cilt lezyonlarının sayısı ile pozitif olarak ilişkilidir[104]. Çocuklarda aşılamadan sonra vOka'nın neden olduğu döküntü alışılmadık bir durumdur ve meydana gelse bile aşılanan çocuklarda genellikle birkaç cilt lezyonu gelişir. Yabani tip VZV aşılanmış çocukları enfekte ettiğinde, nadiren yaygın bir döküntü geliştirirler. Aşılamadan sonra zoster gelişme riski, vahşi tip VZV'nin neden olduğu suçiçeğinden daha düşüktür; şuanda aşılanmış çocuklardaki zoster vakalarının %30-50'si vahşi tip VZV'ye bağlanabilir[102]

2.9.2 Zoster aşısı

Suçiçeği aşısının geliştirilmesi, zoster ve komplikasyonlarını önleyecek bir aşının geliştirilmesinin yolunu açmıştır[105]. 1965 yılında dönüm noktası niteliğindeki bir yayında bildirilen Hope - Simpson tarafından yapılan klinik gözlemler, terapötik bir zoster aşısının geliştirilmesinin gerekçesini sağladı[103]. Hope -Simpson, birincil VZV enfeksiyonunun, duyuşal ganglionlarda yaşam boyu VZV gecikmesi oluşturduğunu ve gizli VZV' nin ve dolayısıyla zosterin yeniden aktivasyonunu, replikasyonunu ve yayılmasını önleyen VZV' ye karşı bağışıklığı indüklediğini öne sürdü. Bu bağışıklığın kademeli olarak azaldığını ve sonunda gizli VZV' nin yeniden aktif hale gelmesine, çoğalmasına ve zoster olarak yeniden ortaya çıkmasına izin verdiğini öne sürdü. Ayrıca, VZV' ye hem eksojen hem de endojen maruziyetin konağın bağışıklığını uyardığını öne sürdü. İkinci zoster epizotlarının nadir olduğuna dikkat çekerek, bir zoster epizodunun aynı zamanda VZV' ye karşı bağışıklığı uyardığını ve esas olarak konağı başka bir zoster epizoduna karşı bağışık hale getirdiğini öne sürdü. Sonraki araştırmalar, Hope - Simpson'ın ileri görüşlü hipotezinin her bileşenini doğrulamıştır[22, 106]. Zoster aşısı güvenlidir. Suçiçeği ve kızamığa karşı olanlar gibi profilaktik aşılamanın aksine; zoster aşısı, alıcının aşılamaadan önce zaten enfekte olduğu ve alıcının zaten önemli bir bağışıklığa sahip olduğu latent VZV' nin reaktivasyonunu ve replikasyonunu önlemeyi amaçlayan terapötik bir aşıdır. Zoster aşısı 2006 yılında FDA (U. S. Food and Drug Administration = Amerikan Gıda ve İlaç dairesi) tarafından ruhsatlandırılmıştır ve 2008 yılında CDC (Centers for Disease Control and Prevention = Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi) tarafından 60 yaş ve üzeri sağlıklı yetişkinlerin zoster ve başta PHN[58] gibi komplikasyonlarının önlenmesi için rutin bağışıklık sağlanması amacıyla önerilmiştir[14]. Ruhsat sonrası çalışmalar, aşının güvenliğini ve etkinliğini doğrulamıştır[107]. Zoster aşısı, 60 yaş üstü bireylerin %50-60' ında zoster ve PHN' ye karşı koruma sağlamıştır[108]. Bu koruma ne yazıkki zamanla azalmaya başlar[109]. Bu aşının ciddi VZV enfeksiyonlarına neden olabileceği, bağışıklığı baskılanmış kişiler için güvenli olduğu kesin değildir[110].

2.9.3 VZV pasif immünoprofilaksisi

Varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) kullanılarak yapılan pasif VZV immünoprofilaksisi, suçiçeği başlangıcını önleyebilir veya hastalığın seyrini önemli ölçüde zayıflatabilir. Bu nedenle, suçiçeği veya zostere maruz kaldıktan sonra duyarlı riskli hastalarda VZIG uygulaması önerilmiştir. Riskli gruplardan bazıları şunlardır:

- Suçiçeği öyküsü olmayan aşılammamış gebeler
- Suçiçeğine karşı bağışıklık durumu bilinmeyen veya bağışık olmayan immün yetmezlikli hastalar
- Anneleri doğumdan önceki 5 gün ve doğumdan sonraki 2 gün içinde suçiçeği geçiren yenidoğanlar
- Annesi bağışık olmayan 28 haftalıktan büyük prematüre bebekler, yenidoğan döneminde enfeksiyona maruz kaldıktan sonra
- Annenin bağışıklık durumundan bağımsız olarak yenidoğan döneminde enfeksiyona maruz kalan, 28 haftadan küçük prematüre bebekler [111]

Aşılammamış, suçiçeği öyküsü olmayan gebelere pasif aşı yapılıyorsa, immunoglobulin verilmesinin asıl sebebinin ağır seyreden gebeleri suçiçeğine karşı korumak olduğu akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, VZIG uygulamasının, hamileliğin ilk 20 haftasında korunmasız bir kadının viral maruziyetinden sonra konjenital suçiçeği sendromunu önlemenin tek şansı olduğu bilinmelidir[112].

Pasif immünofilaksinin etkinliğini beklemenin önemli bir ön koşulu, maruziyet başladıktan sonra 3 gün içinde ve en fazla 10 gün içinde VZIG' nin zamanında uygulanmasıdır[111].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Nisan 2022 – Mart 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (N.E.Ü) Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilimdalı'na bağlı olan poliklinikte prospektif ve gözlemsel olarak Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan (14.04.2021 tarih ve 2021/491 nolu karar) ve T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan (06.10.2021 tarih ve E.66175679-514.04.03-559105 sayı numaralı onay) etik kurul onayları alındı. Çalışma N.E.Ü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (proje no:211518012) tarafından finanse edildi. Çalışmaya 20 hasta dahil edildi ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmaya 18-80 yaş arası, AHZ geçirmekte olan (döküntü başlangıcından sonraki 0-7 gün akut faz olarak kabul edildi), DN4 skoru 4 üzeri olan hastalar dahil edildi.

Dışlama Kriterleri:

Diabetes Mellitus harici nöropatik ağrı nedeni olabilecek başka bir hastalığı olan, malignitesi olan, nöropatik ağrı nedeni ile daha önce tedavi alan, etkilenen dermatomda bakteriyel enfeksiyonu olan, otoimmün hastalığı olan, ilaç ve alkol bağımlılığı olan, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan, immün yetmezliği olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve gebe veya emziren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta Gruplarının Oluşturulması:

AHZ geçiren hastalar; Diabetes Mellitus'u olanlar (Grup I) ve olmayanlar (Grup II) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Hastalara Uygulanan Nöropatik Ağrı Tedavisi Protokolü:

Hastaların yaşı, ek hastalığı, kullandıkları diğer ilaçlar ve genel durumları göz önüne alınarak uygun dozda pregabalin veya gabapentin tedavisi başlandı. Bu grup ilaçlarla Numeric Rating Scale (NRS) skoru 4 altında tutulamazsa hastalara opioid grubu ilaçlar yine hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak başlandı. İkili ilaç kullanımı ile NRS skoru 4 altında tutulamayan hastalara girişimsel tedavi yöntemleri uygulandı. Hastalar ilk başvurudan 7 gün sonra, 1.ayın sonunda, 2.ayın sonunda ve 3.ayın sonunda poliklinik kontrolleri ile değerlendirildi. Bu rutin kontrol tarihlerinin haricinde hastanın ağrısında şiddetlenme oldu ise ayrıca poliklinik kontrolleri ile değerlendirilerek tedavi düzenlemesi yapıldı. Çalışma kapsamında Algoloji Kliniği'nin uyguladığı rutin tedavi prosedürünün dışına çıkılmadı. Hastalarda yeni bir tedavi yöntemi, ilaç uygulaması veya doz denemesi yapılmadı.

Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi:

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde NRS skoru kullanıldı. NRS skoru 0-10 puanlık bir rakamsal ölçektir. 0-ağrı yok ve 10-olabilecek en kötü ağrıyı ifade eder. Uyku İnterferans Skorlaması (SIS) ağrının uykuya etkisini ölçmek için kullanıldı. Bu skorlamada '0' puan ağrı nedeni ile uykunun hiç etkilenmemesi '10' puan ise ağrı nedeni ile hiç uyuyamama olarak nitelendirilmektedir. Nöropatik ağrı varlığını belirlemede DN4 skoru kullanıldı. DN4 skoru bir ağrı anketi olup 2 bölümden oluşur. İlk bölümde ağrının karakteri 7 soru ile değerlendirilir ve var olan her özellik için 1 puan verilir. İkinci bölümde ağrılı bölgede 3 farklı his muayenesi yapılır ve patolojik her bulgu için 1 puan verilir. Toplamda 4 üzeri puan alınırsa hastada nöropatik ağrı "var" olarak değerlendirilir.

İlk başvuruda hastaların demografik bulguları (yaş,cinsiyet,beden kitle indeksi,tutulan dermatom bölgesi), NRS,SIS,DN4 skorları kaydedildi. Diğer poliklinik kontrollerinde de hastaların NRS, SIS, DN4 skorları, medikal ve girişimsel tedavi ihtiyacı değerlendirildi. Hasta verileri gruplara kör bir araştırma görevlisi tarafından kayıt altına alındı. 3.ayın sonunda hastanın ağrı şikayeti devam ediyorsa hastada postherpetik nevralji geliştiği kabul edildi.

Kan Örneklerinin Alınması:

Tüm hastalardan ilk başvuruda ve 3. ayın sonunda kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinde beyaz kan hücre sayısı (WBC), C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon,açlık kan şekeri, HbA1c, CD3+,CD4+,CD8+,regülatör T hücre ve NK hücre seviyeleri çalışıldı.

Yüzey Boyaması, Hücre Kültürü ve Akım Sitometrik Analizler:

Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan 5 ml EDTAlı kandan periferik kan mononükleer hücreler izole edildi. Bu hücrelerin üzerine Becton Dickonson'dan (BD) elde edilen CD4 (APC), CD8 (PC7), CD3 (PE), CD56 (APC), CD16 (PERCP), CD57 (PB) antikorları ilave edilerek yüzey boyaması yapıldı. Hücreler 20 dk karanlıkta bekletildi. Sonrasında hücreler BD Perm Wash Buffer kullanılarak fikse edildi ve permabilizasyon yapıldı. Bunu takip eden süreçte hücreler BD'den elde edilen FOXP3 (PE) antikoruyla intrasellüler boyama tekniği ile boyandı ve daha sonra hücreler BD FACS Canto II cihazında analiz edildi.

Sitokin salınımı için elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerin (PKMH) bir kısmı sodyum pürivat, non-esansiyel aminoasit, T hücre aktivasyon kiti ile 4 gün 37 °C'de CO₂'li etüvde inkübe edildi. Dördüncü günde hücreler Phosphate Buffer Solüsyon (PBS) ile bir kez yıkayıp sonra PMA/iyonomisin ile 4 saat uyarıldı. Daha sonra CD4 antikoruyla yüzey boyama yapıldı. Sonrasında hücreler BD perm wash buffer ile fikse edildi. Daha sonra PBS ile yıkamanın ardından BD FACS Canto II cihazında analiz edildi. Sedimantasyon İSED cihazı ile çalışıldı. CRP analizleri ise Abbott C 16.000 marka cihaz ile spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı.

Birincil ve İkincil Sonuç Ölçütleri:

Çalışmanın birincil sonuç ölçütleri immünolojik belirteç seviyelerindeki değişim ve Diabetes Mellitus varlığı ile postherpetik nevralji gelişimi arasındaki ilişkidir. İkincil sonuç ölçütleri ise NRS skorları, SIS skorları, DN4 skorları, açlık kan şekeri, HbA1c, WBC,

sedimentasyon ve CRP seviyelerindeki değişim ile postherpetik nevralji gelişimi arasındaki ilişkidir.

3.1. Verilerin Analizi

Veri girişı, veri analizi ve rapor yazım işlemleri bilgisayar ortamında SPSS versiyon 22.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) ve programı ile gerçekleştirildi. Sayısal veriler; ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile, kategorik veriler; sayı ve yüzdeler ile belirtildi. Demografik özelliklerden kategorik olanların karşılaştırılmasında Ki-kare analizi kullanıldı. Bağımlı ölçümler arası ilişkilerin araştırılmasında Wilcoxon Testi, bağımsız ölçümler arası ilişkilerin araştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlanmış ölçümlerde Friedman testi kullanıldı. Tekrarlanmış ölçümlerde farkın anlamlılığının kaynağını saptamak için Non-parametrik Post Hoc testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 20 hasta dahil edildi. DM olan 10 hasta Grup I, DM olmayan 10 hasta Grup II olarak belirlendi. Hastaların 15'i (%75) kadın, 5'i (%25) erkekti. Gruplar arasında yaşı, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

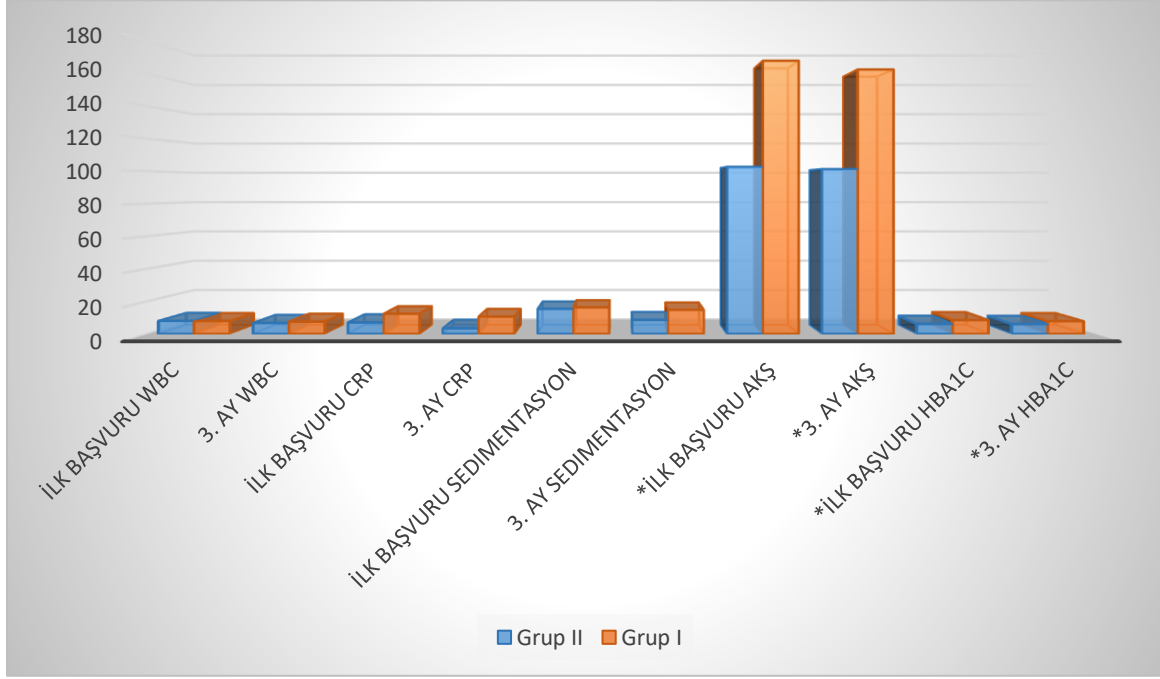
		Grup I		Grup II		Ki-kare	P
		(n:10)		(n:10)			
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	8	80.0	7	70.0	.267	0.606
	Erkek	2	20.0	3	30.0		
Yaş (yıl)		70.40±6.59		63.20±18.35		-1.026	0.305
VKİ(kg/m ²)		28.65±2.92		28.92±6.08		-.189	0.850

VKİ: Vücut kütle indeksi

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın döküntülerinin 15'i (%75) torakal dermatomlarda, 3 (%15) hastanın servikal dermatomlarında ve 2 (%10) hastanın ise periorbital döküntüsü mevcuttu. Torakal döküntü olan hastalardan 8 (%40) hastanın döküntüsü sol torakal

dermatomlarda iken 7 (%35) hastanın döküntüsü sağ torakal dermatomda idi. T5-6 seviyesinde toplam 6 (%30) hastanın, T12 dermatomunda ise 5 (%20) hastanın döküntüsü vardı. 2 (%10) hastanın döküntüsü sol T9 dermatomunda iken 1(%5) hastanın döküntüsü sol T12- L1 dermatomunda iken 1 (%5) hastanın da sağ T7-8 seviyesindeydi.

Grup I ve Grup II hastalarının tedavi başlangıcı ve tedavinin 3.ayındaki rutin kan tetkiklerinin ortalamaları Grafik 1’de verildi.



Grafik 1. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki rutin kan tetkiklerinin ortalamaları

Gruplar arasında hem tedavi başlangıcında hem de tedavinin 3. ayında AKŞ ve HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark var iken diğer rutinler (WBC, CRP, sedimentasyon) açısından fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2 Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki rutin kan tetkiklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup I (n:10)	Grup II (n:10)	Wilcoxon Test (z)	P
Başlangıç WBC (10^3 / uL)	7.88±2.91	8.01±2.48	-.340	0.734
3. ay WBC (10^3 / uL)	7.51±2.48	6.70±1.25	-.643	0.520
Başlangıç CRP (mg/dl)	12.38±18.84	7.05±7.01	-.038	0.970
3. ay CRP (mg/dl)	10.63±16.14	3.45±3.98	-.189	0.850
Başlangıç Sedimentasyon (mm/sa)	16.30±8.99	15.40±8.59	-.341	0.733
3. ay Sedimentasyon (mm/sa)	14.80±9.26	8.60±3.98	-1.939	0.052
Başlangıç AKŞ (mg/dl)	167.80±77.81	102.69±20.70	-2.194	0.028*
3. ay AKŞ (mg/dl)	162.42±98.90	101.30±21.36	-2.248	0.021*
Başlangıç HbA1c (mmol/mol)	8.50±2.48	6.10±0.59	-2.724	0.006*
3. ay HbA1c (mmol/mol)	7.85±1.76	6.08±0.59	-2.462	0.014*

WBC: White blood cell, CRP: C-Reaktif protein, AKŞ: Açlık kan şekeri , eritrosit sedimentasyon hızı (ESR= sedimentasyon) HbA1c (hemoglobinA1c) *P<0.05

Rutin kan tetkikleri tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ayında grupların kendi içinde karşılaştırıldığında Grup I’de fark bulunmazken Grup II’de CRP ve sedimentasyon düzeyleri açısından anlamlı derecede fark tespit edildi (P<0.05) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki rutin kan tetkiklerinin grup içinde karşılaştırılması

	Grup I (n:10)	Wilcoxon (z) ve P	Grup II (n:10)	Wilcoxon (z) ve P
Başlangıç WBC ($10^3/ \mu\text{L}$)	7.88±2.91	z:-.459	8.01±2.48	z:-1.682
3. ay WBC ($10^3/ \mu\text{L}$)	7.51±2.48	P:0.646	6.70±1.25	P:0.093
Başlangıç CRP (mg/dl)	12.38±18.84	z:-.866	7.05±7.01	z:-2.803
3. ay CRP (mg/dl)	10.63±16.14	P:0.386	3.45±3.98	P:0.005*
Başlangıç Sedimentasyon (mm/sa)	16.30±8.99	z:-.409 P:0.683	15.40±8.59	z:-2.095 P:0.036*
3. ay Sedimentasyon (mm/sa)	14.80±9.26		8.60±3.98	
Başlangıç AKŞ (mg/dL)	167.80±77.81	z:-.561	102.69±20.70	z:-.409
3. ay AKŞ (mg/dL)	162.42±98.90	P:0.575	101.30±21.36	P:0.683
Başlangıç HbA1c (mmol/mol)	8.50±2.48	z:-.239 P:0.811	6.10±0.59	z:-.356 P:0.722
3. ay HbA1c (mmol/mol)	7.85±1.76		6.08±0.59	

WBC: White blood cell, CRP: C-Reaktif protein, AKŞ: Açlık kan şekeri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR= sedimentasyon), HbA1c (hemoglobinA1c) *P<0.05

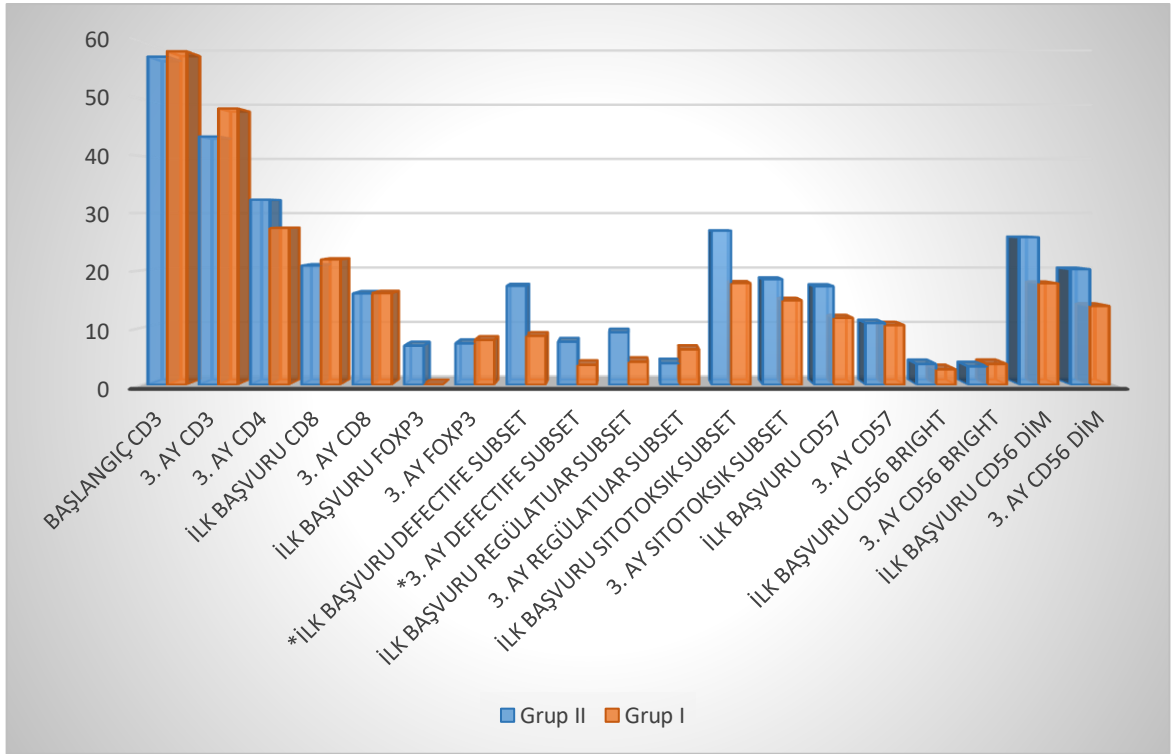
Çalışmadaki hastalardan CD3+, CD4+, CD8+, Regülatuar T belirteci (FOXP3), NK hücre subünitleri olan NK Defective Subset (CD3-, CD16+, CD56-), NK Regülatuar Subset (CD3-, CD16-, CD56+), NK Sitotoksik Subset (CD3-, CD16+, CD56+), NK CD56 Bright, NK CD56 Dim ve NK CD57 kitleri hastaların akut herpes zoster döküntüsü olduğu polikliniğe başvuru anında çalışıldı. Tedavilerinin tamamlandığı 3. ayda ise bu immünolojik belirteçlerin kontrol değerleri çalışıldı. Gruplar arasında bu belirteçler değerlendirildiğinde hem başlangıçta hem de tedavinin 3. ayında NK Defective Subset değerleri Grup II’de anlamlı derecede yüksekti (P<0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki immünolojik belirteç seviyelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup I (n:10)	Grup II (n:10)	Wilcoxon Test (z)	P
Başlangıç CD3+ %	57.42±11.34	58.35±11.06	-.454	0.650
3. ay CD3+ %	43.42±9.65	48.33±17.75	-.529	0.597
Başlangıç CD4+ %	35.53±7.16	37.53±10.75	-.454	0.650
3. ay CD4+ %	27.40±8.57	32.36±14.58	-.605	0.545
Başlangıç CD8+ %	21.89±8.36	20.82±8.67	-.340	0.734
3. ay CD8+ %	16.02±2.86	15.97±6.45	-.756	0.450
Başlangıç NK Defective Subset %	8.56±9.24	17.28±11.42	-2.192	0.028*
3. ay NK Defective Subset %	3.49±2.72	7.53±4.39	-2.080	0.037*
Başlangıç NK Regülatuar Subset %	4.03±2.93	9.18±7.21	-1.780	0.075
3. Ay NK Regülatuar Subset %	6.19±7.28	3.78±2.63	.000	1.000
Başlangıç NK Sitotoksik Subset %	17.77±12.37	26.92±15.07	-1.285	0.199
3. Ay NK Sitotoksik Subset %	14.76±10.10	18.44±11.84	-.530	0.596
Başlangıç NK CD57 %	11.69±7.69	17.21±12.01	-.832	0.406
3. ay NK CD57 %	10.43±7.46	10.80±5.67	-.378	0.705
Başlangıç NK CD56 Bright %	2.71±1.97	3.63±2.20	-.795	0.427
3. ay NK CD56 Bright %	3.65±3.29	3.23±3.31	-.379	0.705
Başlangıç NK CD56 DİM %	17.72±12.40	25.78±11.22	-1.361	0.174
3. ay NK CD56 DİM %	13.78±9.55	20.20±15.79	-1.021	0.307

*P<0.05

Grup I ve Grup II hastalarının tedavi başlangıcı ve tedavinin 3.ayındaki immünolojik belirteç düzeylerinin aritmetik ortalamaları Grafik 2’de verildi.



Grafik 2. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki immünolojik belirteç düzeylerinin aritmetik ortalamaları

Grupların kendi içinde immünolojik belirteç düzeylerinin tedavi sürecinde değişimi incelendiğinde Grup I'de CD3,CD4 ve CD8 düzeylerinde, Grup II'de ise Defektif Subset ve Regülatuar Subset düzeylerinde anlamlı değişim tespit edildi ($P<0.05$). Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki immünolojik belirteç düzeylerinin grup içinde karşılaştırılması Tablo 5'de verildi.

Tablo 5. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 3. ayındaki immünolojik belirteç düzeylerinin grup içinde karşılaştırılması

	Grup I (n:10)	Wilcoxon Test (z) ve P	Grup II (n:10)	Wilcoxon Test (z) ve P
Başlangıç CD3+ %	57.42±11.34	z:-2.497	58.35±11.06	z:1.886
3. ay CD3+ %	43.42±9.65	P:0.013*	48.33±17.75	P:0.059
Başlangıç CD4+ %	35.53±7.16	z:-2.395	37.53±10.75	z:-1.784
3. ay CD4+ %	27.40±8.57	P:0.017*	32.36±14.58	P:0.074
Başlangıç CD8+ %	21.89±8.36	z:-2.040	20.82±8.67	z:-1.886
3. ay CD8+ %	16.02±2.86	P:0.041*	15.97±6.45	P:0.059
Başlangıç FOXP3 (Treg) %	5.80±2.54	z:-1.786	6.84±2.77	z:-.868
3. ay FOXP3 (Treg) %	7.84±1.55	P:0.074	7.25±2.78	P:0.386
Başlangıç NK Defectife Subset %	8.56±9.24	z:-1.172	17.28±11.42	z:-2.090
3. ay NK Defectife Subs. %	3.49±2.72	P:0.241	7.53±4.39	P:0.037*
Başlangıç NK Regülatuar Subset %	4.03±2.93	z:-.296	9.18±7.21	z:-1.988
3. Ay NK Regülatuar Subset %	6.19±7.28	P:0.767	3.78±2.63	P:0.047*
Başlangıç NK Sitotoksik Subset %	17.77±12.37	z:-.357	26.92±15.07	z:-1.274
3. Ay NK Sitotoksik Subset %	14.76±10.10	P:0.721	18.44±11.84	P:0.203
Başlangıç NK CD57 %	11.69±7.69	z:-.866	17.21±12.01	z:-1.172
3. ay NK CD57 %	10.43±7.46	P:0.386	10.80±5.67	P:0.241
Başlangıç NK CD56 Bright %	2.71±1.97	z:-.764	3.63±2.20	z:-.770
3. ay NK CD56 Bright %	3.65±3.29	P:0.445	3.23±3.31	P:0.441
Başlangıç NK CD56 DİM %	17.72±12.40	z:-.357	25.78±11.22	z:-1.326
3. ay NK CD56 DİM %	13.78±9.55	P:0.721	20.20±15.79	P:0.185

*P<0.05

Tedavi süresince NRS skorlarının değişimine bakıldığında gruplar arasında fark tespit edilmezken grup içinde hem Grup I hem de Grup II'de başlangıç ve 7.gün NRS skorlarının

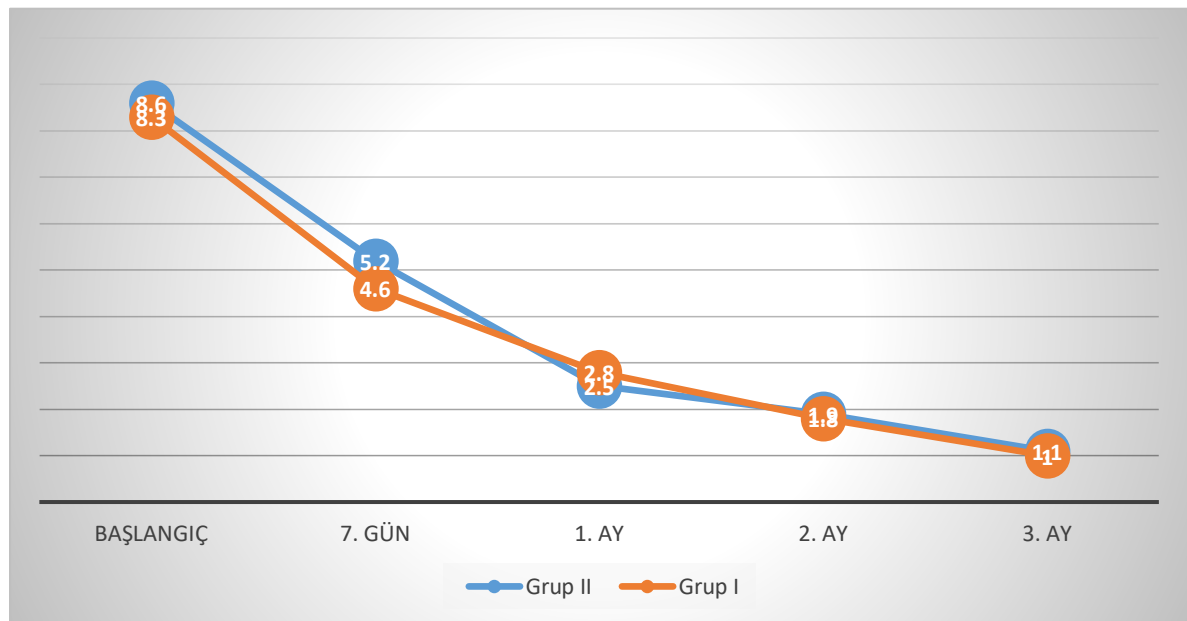
1.ay,2.ay ve 3.ay değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.05$) (Tablo 6). Hastaların tedavi süresince NRS skorlarının ortalama değerleri Grafik 3’te verildi.

Tablo 6. Hastaların tedavi süresince NRS skorlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	
	(n:10)	(n:10)	P
Başlangıç	8.30±1.42	8.60±1.35	0.614
7. Gün	4.60±1.43	5.20±2.66	0.758
1. Ay	2.80±0.63	2.50±0.97	0.531
2. Ay	1.80±0.42	1.90±0.74	0.788
3. Ay	1.00±0.00	1.10±.312	0.317
P	0.000*	0.000*	

* $P<0.05$

Grafik 3. Hastaların NRS skorlarının tedavi süresince ortalama değerleri



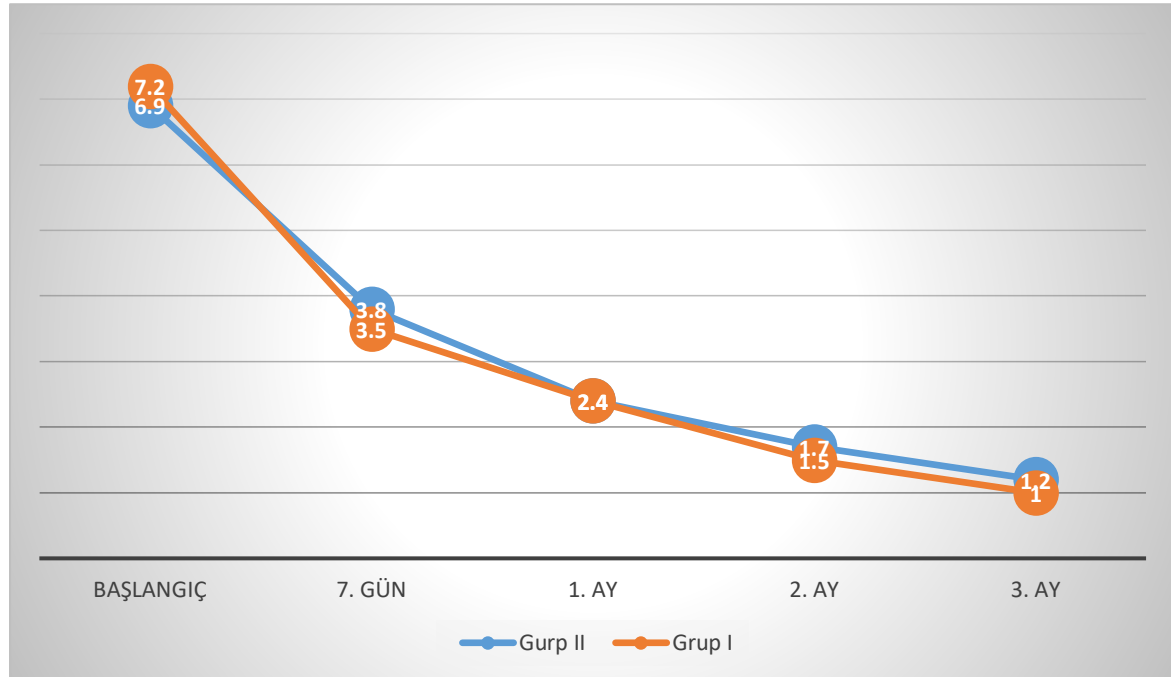
Tedavi süresince SİS skorlarının değişimine bakıldığında gruplar arasında fark tespit edilmezken grup içinde hem Grup I hem de Grup II’de başlangıç ve 7.gün SİS skorlarının 1.ay,2.ay ve 3.ay değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.05$) (Tablo 7). Hastaların tedavi süresince SİS skorlarının ortalama değerleri Grafik 4’te verildi.

Tablo 7. Hastaların tedavi süresince SİS skorlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

	Grup I (n:10)	Grup II (n:10)	P
Başlangıç	7.20±1.40	6.90±2.03	0.810
7. Gün	3.50±1.27	3.80±2.15	0.759
1. Ay	2.40±0.52	2.40±1.27	0.871
2. Ay	1.50±0.53	1.70±0.82	0.675
3. Ay	1.00±0.67	1.20±0.42	0.453
P	0.000*	0.000*	

* $P<0.05$

Grafik 4 Hastaların SİS skorlarının tedavi süresince ortalama değerleri



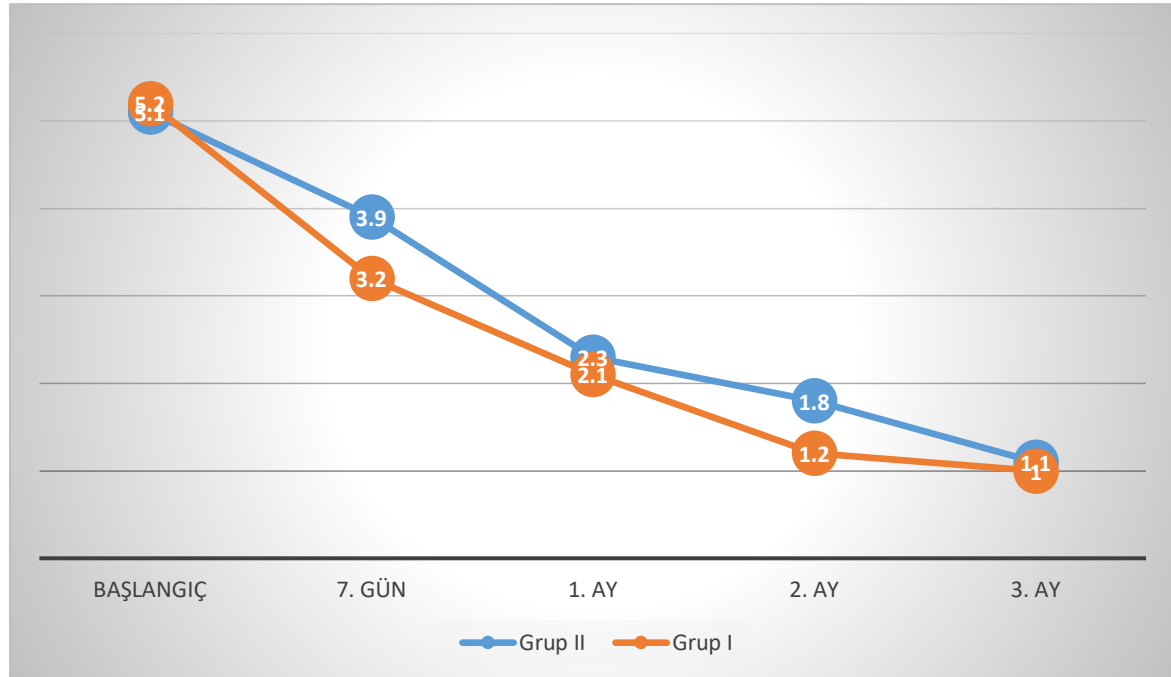
Tedavi süresince DN4 skorlarının değişimine bakıldığında gruplar arasında fark tespit edilmezken grup içinde hem Grup I hem de Grup II’de başlangıç ve 7.gün DN4 skorlarının 1.ay,2.ay ve 3.ay değerlerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.05$) (Tablo 8). Hastaların tedavi süresince DN4 skorlarının ortalama değerleri Grafik 5’te verildi. Hastaların tedavinin 3. ayındaki NRS ve DN4 skorlarına bakıldığında çalışmaya dahil edilen 20 hastanın hiçbirinde postherpetik nevralji gelişmediği tespit edildi.

Tablo 8. Hastaların tedavi süresince DN4 skorlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

	Grup I (n:10)	Grup II (n:10)	P
Başlangıç	5.20±0.42	5.10±0.32	0.542
7. Gün	3.20±0.79	3.90±1.29	0.197
1. Ay	2.10±0.32	2.30±0.95	0.562
2. Ay	1.20±0.42	1.80±0.79	0.056
3. Ay	1.00±0.00	1.10±0.32	0.317
P	0.000*	0.000*	

* $P<0.05$

Grafik 5. Hastaların DN4 skorlarının tedavi süresince ortalama değerleri



5. TARTIŞMA

Diyabetik nöropatiden sonra en sık görülen periferik nöropatik ağrı nedeni postherpetik nevraljidir. Son çalışmalar, nöropatik ağrının patogeneğinde santral ve periferik sinir sistemi mekanizmalarında adaptif immün yanıtın önemli rol oynadığını göstermiştir[113]. Bu çalışmada; akut herpes zoster geçirmiş diabetes mellituslu hastalarda immünolojik belirteç seviyelerinin postherpetik nevralji gelişimine etkisi araştırıldı. Bu amaçla diyabetik ve nondiyabetik hastalarda CD3+, CD4+, CD8+, T regülatuar (Foxp3), NK (defektif, sitotoksik ve regülatuar subünitleri), CD56 (bright ve dim subünitleri) ve CD57 hücre düzeyleri tedavi başlangıcında ve 3. ayın sonunda ölçüldü. Çalışma sonuçlarına göre; tedavinin 3. ayında nondiyabetik hastalarda sedimentasyon, CRP seviyeleri ile defektif subset ve regülatuar subset düzeylerinin belirgin olarak düştüğü, diyabetik hastalarda ise CD3, CD4 ve CD8 düzeylerinin belirgin olarak düştüğü tespit edildi. Hem tedavi başlangıcında hem de sonunda defektif subset düzeyleri nondiyabetik hastalarda diyabetiklere göre daha yüksekti. Her iki grup hastada da NRS, SIS ve DN4 skorları tedavi ile azaldı ve 3. ayın sonunda hastaların hiçbirinde postherpetik nevralji gelişmediği tespit edildi.

Çalışmalar, akut herpes zosterin postherpetik nevraljiye dönüşmesinde en önemli risk faktörünün yaş olduğunu göstermiştir. Kanazi ve ark. 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada postherpetik nevraljili hastaların %50' sinin 60 yaşın üzerinde olduğunu ve özellikle 70 yaşın üzerinde döküntü iyileştikten sonra ağrısı devam eden hastaların oranının %75 olduğunu tespit etmişlerdir [114]. Çalışmamızda diyabetik hastaların yaş ortalaması 70.4 ± 6.5 , nondiyabetik hastaların yaş ortalaması 63.2 ± 18.34 idi. Bu yaş ortalamalarına rağmen çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada postherpetik nevralji gelişmemiş olması kronik nöropatik ağrı gelişiminde yaşın önemli bir risk faktörü olmasına rağmen tek başına sürece etki etmediğini göstermektedir. İlk epidemiyolojik çalışmalarda postherpetik nevraljinin kadın cinsiyette daha fazla görüldüğü tespit edilmişse de son yapılan çalışmalarda fark tespit edilmemiştir. Çalışmada % 75 (n:15) hasta kadın, %25 (n:5) hasta erkek cinsiyette idi. Diyabetik ve nondiyabetik hasta gruplarında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmada kadın cinsiyet ve diabet gibi iki önemli risk faktörü bir araya geldiğinde bile bu risk faktörlerini bulundurmeyen hastalarla kıyaslandığında postherpetik nevralji gelişiminde fark tespit edilmedi. Bu sonuçlar üzerinde örneklem büyüklüğünün az olmasının yanı sıra tüm hastalarda erken dönemde nöropatik ağrı tedavisine başlanmasının etkisi olduğu kanaatindeyiz.

Daha önce yapılan çalışmalar herpes zosterli hastalarda T lenfosit alt küme popülasyonlarıyla ilgili farklı sonuçlar bildirmiştir. Higa ve ark. 1992 yılında yaptığı çalışmada

CD4+ ve CD8+ lenfositlerinde eksiklik olan hastalarda postherpetik nevralji gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir [115]. Domingo ve ark. 2001 yılında yayınladığı çalışmada, CD4+ lenfosit sayılarında eksiklik olan hastaların postherpetik nevralji gelişmesi açısından risk altında olduğunu göstermiştir [116]. 2000 yılında ise Asanuma ve ark. CD4+ lenfositlerinin yaşla arttıkça azaldığını ve bu durumun postherpetik nevralji gelişim riskini artırdığını savunmuşlardır [117]. Zhu ve ark., 2009 yılında yaptığı çalışmada hastaları herpes zoster enfeksiyonu sonrası postherpetik nevralji gelişen, gelişmeyen ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayırmış ve CD3+, CD4+ ve CD8+ düzeylerinde postherpetik nevralji gelişen ve gelişmeyen hastalarda anlamlı fark olmadığını saptamışlar ve T lenfosit alt kümelerindeki değişikliklerin postherpetik nevralji gelişimini öngörmediğini savunmuşlar [118]. Çalışmamızda diabetik hastalarda CD3+, CD4+ ve CD8+ düzeylerinin, nondiabetik hastalarda ise defektif subset ve regülatuar subset düzeylerinin belirgin olarak düştüğü tespit edildi. Diğer immünolojik belirteç düzeylerinde ise her iki grupta da anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Bu sonuçlarla Zhu ve ark. yaptığı çalışmayı destekler şekilde T lenfosit ve NK hücre alt kümelerindeki değişimlerin postherpetik nevraljiyi öngörmediği kanaatindeyiz. Ancak bu konuda kesin kaniya varmak için çok daha yüksek sayıda hasta ve immünolojik belirteç ile klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Literatürdeki birçok çalışma, diabetik hastalarda CD4+ ve CD8+ T hücre düzeylerinin sağlıklı bireylere nazaran anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir [119]. 2011 yılında Giubilato ve ark. , diabetik bireylerle sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlar ve zayıf glisemik kontrol ile CD4+ T hücre düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır [120]. Çalışmada diabetik hastalarda HbA1c düzeyleri hem tedavi başlangıcında hem de 3.ayda zayıf glisemik kontrol varlığını gösterir seviyelerde idi. Ancak buna rağmen diabetik olmayan hastalarla kıyaslandığında hiçbir immünolojik belirteç düzeyi daha yüksek tespit edilmedi. Tam tersine diabetik olmayan hasta grubunda hem tedavi başlangıcında hem de 3.ayda defektif subset düzeylerinin diabetik hasta grubundan yüksek olduğu tespit edildi. Literatürde postherpetik nevralji gelişimi için risk faktörü olarak gösterilen CD3+,CD4+,CD8+ düzeylerinde düşüklük olup olmadığı sağlıklı bir kontrol grubumuz olmadığı için teyit edilememiştir. Ancak her iki grup arasında düzeylerde bir fark olmaması diabetik hastalarda postherpetik nevralji gelişme oranının neden artmadığını açıklayan faktörlerden biri olabilir. NK hücre belirteçlerinin diabetik olmayan hasta grubunda yüksek olmasının postherpetik nevralji gelişimi ve klinik anlamı açısından yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Periferik sinir hasarını takiben, nöropatik ağrı gelişimini önleyen düzenleyici mekanizmalar hakkında halen çok az şey bilinmektedir. Davoli-Ferreira ve ark. yaptığı yakın tarihli bir çalışma, periferik sinir hasarı sonrası, nöropatik ağrı gelişimini sınırlandırmak amacıyla, düzenleyici T (Treg) hücrelerinin immün yanıtın önemli inhibitör modülatörleri arasında olduğunu ortaya koydu. Çalışmada Treg hücrelerinin periferik sinir hasarı bölgesine sızarak çoğaldığı, esas olarak CD4+ Th1 yanıtının inhibisyonu yoluyla nöropatik ağrı gelişimini baskıladığı ve bu baskılamayı da IL-10 üretimi yoluyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir[121]. Çalışmamızda diabetik ve nondiabetik hastalarda tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 3.ayın sonunda Treg (foxP3) düzeylerinin yükseldiği tespit edildi. Bu yükselişler istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da aynı süreçte CRP ve sedimentasyon gibi enflamasyon belirteçlerinin de azaldığı göz önünde bulundurulduğunda; Treg hücre seviyesindeki yükselişin inflamatuvar süreci baskılayarak nöropatik ağrı gelişimini engellediğini düşündürmektedir. CRP ve sedimentasyon düzeyleri her iki grupta da tedavi sürecinde azalsa da bu azalış nondiabetik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi. Bu sonuç nondiabetik hastalarda Treg hücre fonksiyonlarının daha efektif olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu konuda daha ileri düzeyde çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

NK olarak bilinen doğal öldürücü (natural killer) hücreler; tümörü ve virüs bulaşmış hedef hücreleri tanıyan ve öldüren sitotoksik doğal lenfoid hücreler olmasının yanı sıra diğer doğal ve adaptif bağışıklık hücreleri ile karşılıklı etkileşimlerin aracılık ettiği sitokin üreten efektör ve düzenleyici işlevlere sahiptir. Lassen ve ark. 2021 yılında postherpetik nevraljili hastalarda yaptığı çalışmada, NK hücrelerinin nöroinflamatuvar kaskad içinde koruyucu bir rol oynadığı ve ağrının kronikleşmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği savunulmuştur[122]. Viral enfeksiyona yanıt veren ilk bağışıklık hücrelerinden biri NK hücreleridir, ancak varisella zoster virüsünün NK hücreleri ile nasıl etkileştiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda NK hücrelerinin subünitelerine geniş yer verildi. Genel olarak bakıldığında NK hücre subünitelerinin tamamında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da nondiabetik hastalarda diabetik hastalardan daha yüksek değerler tespit edildi. Ağrının kontrol altına alınmasıyla tedavinin 3.ayında NK hücre subünite düzeylerinin düştüğü tespit edildi. En göze çarpan değişiklik ise NK defektif subsette meydana geldi. Hem tedavi başlangıcında hem de 3.ayın sonunda defektif subset düzeyleri nondiabetik hastalarda diabetiklere göre anlamlı derecede yüksekti. Tedavi ile her iki grupta da düşüş tespit edilirken nondiabetiklerde bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. Regülatuar subset düzeylerine bakıldığında tedavi başlangıcında ve 3.ayın sonunda gruplar arasında fark yokken tedavi ile diabetik hastalarda artış tespit

edilirken nondiabetiklerde düşüş tespit edildi ve düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu veriler bize nöroinflamasyon ve ağrının fazla olduğu akut dönemde NK hücrelerinin indüklendiğini, ağrı ve inflamasyonun tedavi ile kontrol altına alındığında ise NK hücre aktivitesinin azaldığını göstermektedir. Üzerinde durulması gereken bir başka önemli nokta ise başlangıçta tüm NK hücre subünite düzeylerinin nondiabetik hastalarda diabetik hastalardan daha yüksek olduğudur. Bu durum diabetin NK hücrelerin inflamasyona yeterli cevabı vermesini engellemesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle diabet ve NK hücre bağlantısının daha geniş bir popülasyon üzerinde randomize kontrollü çalışmalarla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Enflamatuar reaksiyon sırasında birçok proinflamatuar sitokin üretilir ve bu sitokinler akut faz proteinlerinin üretiminde önemli rol oynar. Yani akut faz reaktanları, inflamasyonun varlığını ve şiddetini yansıtır[123]. Sedimentasyon, WBC ve CRP düzeylerinin postherpetik nevralji gelişimini öngörmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda literatürde farklı sonuçlara ulaşılmıştır. 2018 yılında yapılan bir çalışmada sedimentasyon, WBC, CRP ve albümin düzeylerinin ilk 6 ayda postherpetik nevralji gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [123]. Başka bir çalışmada ise sedimentasyon, CRP ve WBC sayısının postherpetik nevralji gelişimini öngöremediği ancak sedimentasyon değerlerinin postherpetik nevralji gelişen hastalarda belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir [124]. Çalışmamızda her iki grupta da WBC değerleri tedavi başlangıcında ve 3. ayda normal sınırlarda tespit edildi. CRP değerleri her iki grupta da başlangıçta normal referans değerlerinin üzerinde idi. Tedavinin 3. ayında ise her iki grupta da değerlerde düşme tespit edilirken bu düşüş nondiabetik hastalarda daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı idi. Diabetik hastalarda ise normal referans değerlerinin üzerinde kalmaya devam etti. Sedimentasyon değerlerine bakıldığında ise her iki grupta da başlangıçta normal referans değerleri tespit edildi ve tedavi ile değerler her iki grupta da düşme eğiliminde idi ve nondiabetik hastalarda bu düşüş anlamlı idi. Pozitif akut faz reaktanları olan sedimentasyon ve CRP değerlerinin tedaviyle anlamlı derecede azalması inflamatuvar sürecin, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan gabapentinoid türü ilaçlar sonrası baskılanmış olabileceğini düşündürmektedir. Diabeti olan hastalarda ise akut faz reaktanlarının başlangıç ve tedavi sonrası değerlerinde nondiabetiklerle kıyaslandığında anlamlı düşüşler olmaması inflamatuvar sürecin klinik düzeyde olmasa da moleküler düzeyde kontrol altına alınmasında güçlükler olduğu kanaatini oluşturmuştur.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. Nöropatik ağrı oluşumunda immünolojik sisteminin rolü üzerine yapılan çalışmaları incelediğimizde IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α çok

çeşitli sitokinlerin araştırıldığını görmekteyiz. Biz ise daha önce yoğun olarak çalışılan bu immünolojik belirteçler yerine; daha az çalışılan ve hala aydınlatılmamış NK , Treg hücreleri gibi belirteçler üzerine çalıştık. Çalışmamızı daha geniş bir yelpazede immünolojik belirteçler ile desteklemiş olsa idik diyabetik hastalarda işleyen sürecin farklılıklarını daha net ortaya koyabilirdik. Çalışmamızın en önemli limitasyonlarından biri örneklem büyüklüğünün 20 hasta ile sınırlı olması idi. Proje desteği ve ekonomik süreçte yaşanan birtakım zorluklar nedeni ile hasta sayımızı artıramadık. Dolayısıyla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiş olabilir. Bu nedenle çalışmamızı bir pilot çalışma olarak kabul ediyoruz. Ayrıca sağlıklı bir kontrol grubumuzun olmaması tek başına herpes zosterin ve diabet varlığında akut herpes zosterin immünolojik belirteçler üzerinde ne gibi etkiler oluşturduğunu tespit etmemizi engellemiştir. Akut herpes zosterin neden olduğu nöropatik ağrının 3 aydan uzun sürmesi ve kronikleşerek postherpetik nevraljiye dönüşmesinde diabetin ve immün mediatörlerin araştırılması amacıyla başlattığımız çalışmada; uygun tedaviyle hastalarımızın neredeyse tamamının ağrı kontrolü başarılı bir şekilde sağlandı. Hasta sayısını artırarak çalışmanın gücünü artırabilseydik postherpetik nevralji gelişiminde diabetin etkisini belirlemek ve immünolojik belirteçlerin süreçteki rollerini analiz etmek mümkün olabilirdi.

6. SONUÇ

Diabetin postherpetik nevralji gelişiminde immünolojik belirteçlere etkisini gözlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada diabeti olsun olmasın akut herpes zosterin erken aşamasında uygun tedavi alan hastalarda postherpetik nevralji gelişmediğini tespit ettik. Tedavi ile immünolojik belirteç seviyelerindeki düşüşler hem diyabetik hem de nondiyabetik hastalarda nöropatik ağrı gelişiminde immün sistemin benzer rol oynadığını göstermektedir. Tedavi başlangıcında diyabetik hastalarda NK hücre subünitelerindeki düşük değerler diabetin NK hücre fonksiyonlarını klinik olarak anlamlı olmasa da laboratuvar düzeyinde etkilediğini göstermektedir. Ancak diyabetik hastalarda immünolojik belirteç seviyelerinin postherpetik nevralji gelişimine etkisini ortaya koymak için çok sayıda geniş çaplı randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Johnson R, McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *International journal of clinical practice*. 2009;63(9):1386-91.
2. Cohen JI. Herpes Zoster REPLY. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2013;369(18):1766-7.
3. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-19.
4. Egeo G, Fofi L, Barbanti P. Botulinum neurotoxin for the treatment of neuropathic pain. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:716.
5. Muller L, Gorter K, Hak E, Goudzwaard W, Schellevis F, Hoepelman A, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(3):281-8.
6. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 1997;14(1):29-34.
7. Kawai K, Yawn BP, editors. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo clinic proceedings*; 2017: Elsevier.
8. Turbelin GCSSM. C. Herpes zoster: burden of disease in France. *Vaccine*. 2010;28:7933-8.
9. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *The lancet neurology*. 2012;11(7):629-42.
10. Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *Journal of neuroimmunology*. 2010;229(1-2):26-50.
11. Pergam SA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9 Suppl 4(Suppl 4):S108-15. Epub 2010/01/28. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02901.x. PubMed PMID: 20070670; PubMed Central PMCID: PMC2919834.
12. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurologic clinics*. 2008;26(3):675-97, viii. Epub 2008/07/29. doi: 10.1016/j.ncl.2008.03.011. PubMed PMID: 18657721; PubMed Central PMCID: PMC2754837.
13. Nagel MA, Jones D, Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: The expanding clinical spectrum and pathogenesis. *Journal of neuroimmunology*. 2017;308:112-7. Epub 2017/03/25. doi: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.014. PubMed PMID: 28335992; PubMed Central PMCID: PMC5489071.
14. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-18.
15. Ramdass P, Mullick S, Farber HF. Viral Skin Diseases. *Primary care*. 2015;42(4):517-67. Epub 2015/11/28. doi: 10.1016/j.pop.2015.08.006. PubMed PMID: 26612372.
16. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15016. Epub 2015/01/01. doi: 10.1038/nrdp.2015.16. PubMed PMID: 27188665; PubMed Central PMCID: PMC5381807.
17. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nature reviews Microbiology*. 2014;12(3):197-210. Epub 2014/02/11. doi: 10.1038/nrmicro3215. PubMed PMID: 24509782; PubMed Central PMCID: PMC4066823.
18. Finger R, Hughes JP, Meade BJ, Pelletier AR, Palmer CT. Age-specific incidence of chickenpox. *Public health reports*. 1994;109(6):750.
19. Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, Jumaan A, Van Loon FP, Forghani B, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *Journal of medical virology*. 2003;70(S1):S111-S8.

20. Lee B. Review of varicella zoster seroepidemiology in India and Southeast Asia. *Tropical medicine & international health: TM & IH*. 1998;3(11):886-90.
21. Marin M, Güris D, Chaves S, Schmid S, Seward J. Advisory committee on immunization practices, centers for disease control and prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
22. Gershon AA. Varicella zoster vaccines and their implications for development of HSV vaccines. *Virology*. 2013;435(1):29-36.
23. Liyanage N, Fernando S, Malavige G, Mallikahewa R, Sivayogan S, Jiffry M, et al. Seroprevalence of varicella zoster virus infections in Colombo district, Sri Lanka. *Indian journal of medical sciences*. 2007;61(3):128-34.
24. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *Jama*. 1997;278(18):1495-9.
25. Nair P, Patel B. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2021. Herpes zoster.
26. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral immunology*. 2003;16(3):243-58.
27. Leppard B, Naburi A. Herpes zoster: an early manifestation of HIV infection. *Africa health*. 1998;21(1):5-6.
28. Kakourou T, Theodoridou M, Mostrou G, Syriopoulou V, Papadogeorgaki H, Constantopoulos A. Herpes zoster in children. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;39(2):207-10.
29. Heininger U, Seward JF. Varicella. *The Lancet*. 2006;368(9544):1365-76.
30. Gabutti G. VZV infection: epidemiology and prevention. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2007;48(3).
31. Giacchino R, Losurdo G, Castagnola E. Decline in mortality with varicella vaccination. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1819.
32. Enders G, Bolley I, Miller E, Cradock-Watson J, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *The Lancet*. 1994;343(8912):1548-51.
33. Kim YJ, Lee CN, Lim C-Y, Jeon WS, Park YM. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29(12):1706-10.
34. McCrary ML, Severson J, Tyring SK. Varicella zoster virus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(1):1-16.
35. Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nature reviews microbiology*. 2014;12(3):197-210.
36. Ku C-C, Zerboni L, Ito H, Graham BS, Wallace M, Arvin AM. Varicella-zoster virus transfer to skin by T cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon- α . *The Journal of experimental medicine*. 2004;200(7):917-25.
37. Gowrishankar K, Steain M, Cunningham AL, Rodriguez M, Blumbergs P, Slobedman B, et al. Characterization of the host immune response in human ganglia after herpes zoster. *Journal of virology*. 2010;84(17):8861-70.
38. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke*. 2001;32(6):1257-62.
39. Blumenthal D, Salzman K, Baringer J, Forghani B, Gilden D. MRI abnormalities in chronic active varicella zoster infection. *Neurology*. 2004;63(8):1538-9.
40. Carroll W, Mastaglia F. Optic neuropathy and ophthalmoplegia in herpes zoster oticus. *Neurology*. 1979;29(5):726-.
41. Sweeney C, Gilden D. Ramsay hunt syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;71(2):149-54.
42. Head H, Campbell AW. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localisation. *Brain*. 1900;23(3):353-62.

43. Watson CPN. Postherpetic neuralgia. *Neurologic clinics*. 1989;7(2):231-48.
44. Opstelten W, McElhaney J, Weinberger B, Oaklander AL, Johnson RW. The impact of varicella zoster virus: chronic pain. *Journal of Clinical Virology*. 2010;48:S8-S13.
45. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiology of disease*. 1998;5(4):209-27.
46. Oaklander AL. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain*. 2001;92(1-2):139-45.
47. Wollina U, Machetanz J. Herpes zoster und postzosterische Neuralgie. *Der Hautarzt*. 2016;67(8):653-65.
48. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(10).
49. Haanpää ML, Rice AS, Rowbotham MC. Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain: Clinical Update*. 2015;23(4).
50. Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104(1-2):323-31.
51. Park J, Park HJ. Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins*. 2017;9(9):260.
52. Balzani E, Fanelli A, Malafoglia V, Tenti M, Ilari S, Corrado A, et al. A review of the clinical and therapeutic implications of neuropathic pain. *Biomedicines*. 2021;9(9):1239.
53. Kim HJ, Ahn HS, Lee JY, Choi SS, Cheong YS, Kwon K, et al. Effects of applying nerve blocks to prevent postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *The Korean journal of pain*. 2017;30(1):3-17.
54. Jeon YH. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: practical consideration for prevention and treatment. *The Korean journal of pain*. 2015;28(3):177-84.
55. Ing MR, Hellreich PD, Johnson DW, Chen JJ. Transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic post-herpetic neuralgia. *International journal of dermatology*. 2015;54(4):476-80.
56. Lerman IR, Chen JL, Hiller D, Souzdalitski D, Sheean G, Wallace M, et al. Novel high-frequency peripheral nerve stimulator treatment of refractory postherpetic neuralgia: a brief technical note. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2015;18(6):487-93.
57. Kim K, Jo D, Kim E. Pulsed radiofrequency to the dorsal root ganglion in acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain Physician*. 2017;20(3):E411.
58. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2008;57(5):1-30.
59. Shrestha M, Chen A. Modalities in managing postherpetic neuralgia. *The Korean journal of pain*. 2018;31(4):235-43.
60. Nagel MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Current infectious disease reports*. 2014;16(6):1-8.
61. Kennedy PG. Issues in the treatment of neurological conditions caused by reactivation of varicella zoster virus (VZV). *Neurotherapeutics*. 2016;13(3):509-13.
62. Gilden D, White T, Khmeleva N, Heintzman A, Choe A, Boyer PJ, et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015;84(19):1948-55.
63. Nagel MA, Gilden DH. The protean neurologic manifestations of varicella-zoster virus infection. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2007;74(7):489.
64. Pina M, Ara J, Capablo J, Omeñaca M. Myelitis and optic neuritis caused by varicella. *Revista de Neurologia*. 1997;25(146):1575-6.
65. Celik Y, Tabak F, Mert A, Celik A, Aktuglu Y. Transverse myelitis caused by varicella. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2001;103(4):260-1.

66. Gilden D, Beinlich B, Rubinstien E, Stommel E, Swenson R, Rubinstein D, et al. Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology*. 1994;44(10):1818-.
67. Kleinschmidt-DeMasters B, Gilden DH. Varicella-Zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2001;125(6):770-80.
68. Devinsky O, CHO E-S, Petito CK, Price RW. Herpes zoster myelitis. *Brain*. 1991;114(3):1181-96.
69. De Silva S, Mark A, Gilden D, Mahalingam R, Balish M, Sandbrink F, et al. Zoster myelitis: improvement with antiviral therapy in two cases. *Neurology*. 1996;47(4):929-31.
70. Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ. Varicella-zoster. *Handbook of clinical neurology*. 2014;123:265-83.
71. Gilden DH, Wright RR, Schneck SA, Gwaltney Jr JM, Mahalingam R. Zoster sine herpette, a clinical variant. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1994;35(5):530-3.
72. Kennedy PG. Zoster sine herpette: it would be rash to ignore it. *AAN Enterprises*; 2011. p. 416-7.
73. Hon C, Au WY, Cheng VC. Ophthalmic zoster sine herpette presenting as oculomotor palsy after marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2005;90(12_Suppl):EIM04-EIM.
74. Yamamoto S, Tada R, Shimomura Y, Pavan-Langston D, Dunkel EC, Tano Y. Detecting varicella-zoster virus DNA in iridocyclitis using polymerase chain reaction: a case of zoster sine herpette. *Archives of Ophthalmology*. 1995;113(11):1358-9.
75. Chen JJ, Gershon AA, Li ZS, Lungu O, Gershon MD. Latent and lytic infection of isolated guinea pig enteric ganglia by varicella zoster virus. *Journal of medical virology*. 2003;70(S1):S71-S8.
76. Gershon AA, Chen J, Davis L, Krinsky C, Cowles R, Reichard R, et al. Latency of varicella zoster virus in dorsal root, cranial, and enteric ganglia in vaccinated children. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2012;123:17.
77. Gershon AA, Chen J, Gershon MD. Use of saliva to identify varicella zoster virus infection of the gut. *Clinical infectious diseases*. 2015;61(4):536-44.
78. Gershon M, Gershon A. Varicella-zoster virus and the enteric nervous system. *The Journal of infectious diseases*. 2018;218(suppl_2):S113-S9.
79. Kennedy PG, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses*. 2018;10(11):609.
80. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *Journal of clinical virology*. 2003;26(3):277-89.
81. Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, Fukuda S, Kawabata H, Bergström T. Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(2):97-101.
82. Leung J, Harpaz R, Baughman AL, Heath K, Loparev V, Vázquez M, et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(1):23-32.
83. Gilden DH, Dueland AN, Devlin ME, Mahalingam R, Cohrs R. Varicella-zoster virus reactivation without rash. *Journal of Infectious Diseases*. 1992;166(Supplement_1):S30-S4.
84. Pahud BA, Glaser CA, Dekker CL, Arvin AM, Schmid DS. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(3):316-23.
85. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(13):955-60.
86. Mehta SK, Tying SK, Gilden DH, Cohrs RJ, Leal MJ, Castro VA, et al. Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(5):654-7.

87. Sauerbrei A, Taut J, Zell R, Wutzler P. Resistance testing of clinical varicella-zoster virus strains. *Antiviral research*. 2011;90(3):242-7.
88. Harbecke R, Oxman MN, Arnold BA, Ip C, Johnson GR, Levin MJ, et al. A real-time PCR assay to identify and discriminate among wild-type and vaccine strains of varicella-zoster virus and herpes simplex virus in clinical specimens, and comparison with the clinical diagnoses. *Journal of medical virology*. 2009;81(7):1310-22.
89. Mehta SK, Cohrs RJ, Forghani B, Zerbe G, Gilden DH, Pierson DL. Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts. *Journal of medical virology*. 2004;72(1):174-9.
90. Papaevangelou V, Quinlivan M, Lockwood J, Papaloukas O, Sideri G, Critselis E, et al. Subclinical VZV reactivation in immunocompetent children hospitalized in the ICU associated with prolonged fever duration. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(5):E245-E51.
91. Levin MJ, Cai G-Y, Manchak MD, Pizer LI. Varicella-zoster virus DNA in cells isolated from human trigeminal ganglia. *Journal of virology*. 2003;77(12):6979-87.
92. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016;35:723-34.
93. Maximova N, Antonio P, Marilena G, Rovere F, Tamaro P. Complete remission of VZV reactivation treated with valganciclovir in a patient with total lymphocyte depletion and acute kidney injury after allogeneic bone marrow transplantation. *Apmis*. 2015;123(1):77-80.
94. Shiraki K, Yasumoto S, Toyama N, Fukuda H. Amenamevir, a helicase-primase inhibitor, for the optimal treatment of herpes zoster. *Viruses*. 2021;13(8):1547.
95. Crouch A, Le M, Rogers C, Shao S, Kotton C. Evaluation of low dose famciclovir as herpes simplex virus and varicella zoster virus prophylaxis in cytomegalovirus low-risk solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2021;23(5):e13711.
96. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *The Lancet*. 1974;304(7892):1288-90.
97. Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *Journal of virology*. 2002;76(22):11447-59.
98. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Kato R, Hirose S. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics*. 1977;59(1):3-7.
99. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L, Galasso G, Borkowsky W, LaRussa P, et al. Live attenuated varicella vaccine: efficacy for children with leukemia in remission. *Jama*. 1984;252(3):355-62.
100. Gershon AA. Is chickenpox so bad, what do we know about immunity to varicella zoster virus, and what does it tell us about the future? *Journal of Infection*. 2017;74:S27-S33.
101. Arısoy E, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, Kara A, Kuyucu N, Somer A, et al. Önceden sağlıklı çocuklarda Türkiye Ulusal Bağışıklama Çizelgesinde (Ulusal Aşı Takvimi) yer alan ve almayan aşılarla ilişkin uygulama önerileri-2015. *J Pediatr Inf*. 2015;9:1-11.
102. Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. *The Journal of infectious diseases*. 2013;208(11):1859-68.
103. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. SAGE Publications; 1965.
104. Tsolia M, Gershon AA, Steiberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *The Journal of pediatrics*. 1990;116(2):184-9.
105. Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics*. 2011;128(2):214-20.
106. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology*. 1995;45(12 Suppl 8):S41-S6.

107. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(1):81-8.
108. Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Schmader K, Straus S, Gelb L, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(22):2271-84.
109. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *The Journal of infectious diseases*. 2016;213(12):1872-5.
110. Willis ED, Woodward M, Brown E, Popmihajlov Z, Saddier P, Annunziato PW, et al. Herpes zoster vaccine live: a 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine*. 2017;35(52):7231-9.
111. Robert Koch-Institut R. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 34/2015, Berlin, Germany; 2015.
112. Sauerbrei A. Preventing congenital varicella syndrome with immunization. *CMAJ*. 2011;183(3):E169-E70.
113. Grace PM, Rolan PE, Hutchinson MR. Peripheral immune contributions to the maintenance of central glial activation underlying neuropathic pain. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(7):1322-32.
114. Kanazi G, Johnson R, Dworkin R. Treatment of postherpetic neuralgia—An update. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2000;5(4):250-.
115. Higa K, Noda B, Manabe H, Sato S, Dan K. T-lymphocyte subsets in otherwise healthy patients with herpes zoster and relationships to the duration of acute herpetic pain. *Pain*. 1992;51(1):111-8.
116. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *The American journal of medicine*. 2001;110(8):605-9.
117. Asanuma H, Sharp M, Maecker HT, Maino VC, Arvin AM. Frequencies of memory T cells specific for varicella-zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus by intracellular detection of cytokine expression. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(3):859-66.
118. Zhu S-m, Liu Y-m, An E-d, Chen Q-l. Influence of systemic immune and cytokine responses during the acute phase of zoster on the development of postherpetic neuralgia. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2009;10(8):625.
119. Yoon JW, Jun HS. Cellular and molecular pathogenic mechanisms of insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;928(1):200-11.
120. Giubilato S, Liuzzo G, Brugaletta S, Pitocco D, Graziani F, Smaldone C, et al. Expansion of CD4⁺ CD28null T-lymphocytes in diabetic patients: exploring new pathogenetic mechanisms of increased cardiovascular risk in diabetes mellitus. *European heart journal*. 2011;32(10):1214-26.
121. Davoli-Ferreira M, de Lima KA, Fonseca MM, Guimarães RM, Gomes FI, Cavallini MC, et al. Regulatory T cells counteract neuropathic pain through inhibition of the Th1 response at the site of peripheral nerve injury. *Pain*. 2020;161(8):1730-43.
122. Lassen J, Stürner KH, Gierthmühlen J, Dargviniene J, Kixmüller D, Leyboldt F, et al. Protective role of natural killer cells in neuropathic pain conditions. *Pain*. 2021;162(9):2366-75.
123. Kim JY, Park G-H, Kim MJ, Sim HB, Lee WJ, Lee S-J, et al. Usefulness of inflammatory markers for the prediction of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster. *Annals of Dermatology*. 2018;30(2):158-63.
124. Oncel EK, Kara A, Celik M, Karahan S, Cengiz A, Ceyhan M. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(15):2032-9.