



İmmünokompetan herpes zoster hastalarında kemik iliği fonksiyonları ve yeni enflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of bone marrow functions and new inflammatory markers in patients with immunocompetent herpes zoster

Esma İnan Yüksel, Demet Çiçek*, Betül Demir*, Ozan Erdem**

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

**İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Herpes zoster (HZ), latent varicella-zoster virüsün (VZV) reaktivasyonu ile ortaya çıkan dermatomal veziküllerle karakterize bir viral enfeksiyondür. VZV'nin kemik iliği fonksiyonları üzerindeki etkilerine ilişkin çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Bu çalışmada, immünokompetan HZ hastalarında kemik iliği fonksiyonları ve sistemik enflamasyonun düzeyini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2011-2021 yılları arasında, dermatoloji polikliniğine başvuran, HZ tanısı almış ≥ 18 yaş hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin hemogram tetkiklerindeki hematolojik parametreler ve yeni enflamasyon belirteçlerinden olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), sistemik immün-enflamasyon indeksi ve platelet nötrofil oranları (PNO) belirlenerek sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 461 HZ hastasının %6,1'inde trombositopeni, %8'inde lenfopeni izlendi. HZ'li hastalarda ortalama lökosit sayısı, lenfosit, nötrofil, eozinofil ve platelet (PLT) sayısı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,05$). HZ'li hastalarda NLO ve PLO değerleri kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). ≥ 65 yaş HZ hastalarında PLT, eozinofil sayısı ve PNO değerleri, <65 yaş hastalardan istatistiksel açıdan daha düşükken, MPV ve NLO değerleri daha yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: İmmünokompetan HZ hastalarda trombositopeni ve lenfopeni ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda NLO ve PLO değerleri artmaktadır. ≥ 65 yaş HZ hastalarında, enflamasyon belirteçlerindeki artış ve trombosit sayısında azalma daha belirgindir.

Anahtar Kelimeler: Herpes zoster, enflamasyon, kemik iliği, trombositopeni

Abstract

Background and Design: Herpes zoster (HZ) is a viral infection characterized by dermatomal vesicles caused by the reactivation of the latent varicella-zoster virus (VZV). There are conflicting reports regarding the effects of VZV on bone marrow functions. In this study, we aimed to evaluate bone marrow function and systemic inflammation in immunocompetent HZ patients.

Materials and Methods: This study included patients aged ≥ 18 yr diagnosed with HZ and admitted to a dermatology outpatient clinic between June 2011 and June 2021. Hematological parameters in routine hemogram tests of patients with HZ and new inflammatory markers, such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune inflammation index, and platelet-neutrophil ratio (PNR), were determined and compared with healthy control groups.

Results: Thrombocytopenia was observed in 6.1% and lymphopenia in 8% of 461 HZ patients. The mean leukocyte (white blood cell), lymphocyte, neutrophil, eosinophil, and platelet (PLT) counts in HZ patients were statistically significantly lower than in the control group ($p<0.05$). NLR and PLR values were statistically significantly higher in HZ patients than in the control group ($p<0.05$). PLT, eosinophil count, and PNR values were statistically lower in HZ patients aged ≥ 65 yr than in patients aged <65 yr, whereas mean platelet volume and NLR values were higher ($p<0.05$).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esma İnan Yüksel, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 506 930 24 05 **E-posta:** esmainanyuksel@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 18.10.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.04.2023

ORCID: orcid.org/0000-0002-8318-7426

Cite this article as: İnan Yüksel E, Çiçek D, Demir B, Erdem O. Evaluation of bone marrow functions and new inflammatory markers in patients with immunocompetent herpes zoster. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2023;57:48-54

©Telif Hakkı 2023 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği / Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilmez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



Conclusion: Thrombocytopenia and lymphopenia may occur in immunocompetent HZ patients. NLR and PLR values increase in HZ patients. The increase in inflammatory markers and decrease in platelet count are more evident in HZ patients aged ≥ 65 yr.

Keywords: Herpes zoster, inflammation, Bone marrow, thrombocytopenia

Giriş

Varicella-zoster virüs (VZV), Herpesviridae ailesinin üyesi olan bir DNA virüsüdür¹. Primer VZV enfeksiyonları suçiçeği (varisella) enfeksiyonuna yol açar. Primer enfeksiyonu takiben VZV, arka kök veya kranial sinirlerin sensoriyal ganglionlarına yerleşir ve burada latent olarak kalır. Ardından ileri yaş, diabetes mellitus (DM) gibi bazı kronik hastalıklar, fizyolojik ve psikolojik travmalar, immünoşüpresyon gibi bir takım kolaylaştırıcı faktörlerin etkisiyle reaktif olarak ilgili gangliyonun innerve ettiği dermatomda ağırlı veziküler erüpsiyonlara yol açar ve herpes zoster (HZ) kliniğini oluşturur. HZ hastalarında VZV reaktivasyonunun neden olduğu geçici viremi genellikle immün sistem tarafından kontrol altına alınır ve hastalık ilgili dermatomda sınırlandırılır. İmmün sistemin yetersiz olduğu hastalarda, viremi daha şiddetli seyir göstererek iç organ tutulumunun da eşlik ettiği dissemine HZ tablosuyla sonuçlanabilir². Sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr gibi bazı herpesvirüslerin kemik iliği üzerinde baskılayıcı etki yaptığı bilinmektedir³. VZV'nin kemik iliği üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde çelişkili yayınlar bulunmaktadır^{4,5}. Suçiçeği enfeksiyonlarında en sık görülen hematolojik bozukluk trombositopeni olup, erişikilerde çocuklardan yaklaşık dört kat daha sık izlenmektedir^{6,7}. Literatürde hematolojik bozukluğu olan HZ hastalarında hematolojik parametrelerdeki değişiklikleri değerlendiren az sayıda çalışma varken, immünokompetan hastalarda HZ enfeksiyonlarının kemik iliği fonksiyonları üzerine etkisini ve sistemik enflamasyonun şiddetini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır^{2,8}.

Yakın zamanda, bazı hemogram parametreleri birbirine oranlanarak yeni enflamasyon belirteçleri belirlenmiş, bunların pek çok akut ve kronik hastalıkta enflamasyonunun şiddetini göstermekte ve prognozunu öngörmek konusunda, parametrelerin tek başına kullanımından daha değerli sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bunlardan nötrofil/lenfosit oranı [(NLO): Nötrofil sayısı/lenfosit sayısı] immün sistem fonksiyonlarındaki dengeyi ve enflamasyon cevabını göstermekte en sık kullanılan belirteçtir⁹. Platelet lenfosit oranı [(PLO): Platelet sayısı/lenfosit sayısı], sistemik immün-enflamasyon indeksi [(Sİİ): Nötrofil sayısı X platelet sayısı/lenfosit sayısı] ve platelet nötrofil oranları [(PNO): Platelet sayısı/nötrofil sayısı] enflamasyon ve hemostaz arasındaki dengenin değerlendirilmesinde kullanışlı prognostik testlerdir¹⁰⁻¹³. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ortalama platelet volümündeki (MPV) değişikliklerin enfeksiyon hastalıkları, iskemik hastalıklar, bazı kronik hastalıklar ve neoplastik hastalıklardaki enflamasyonun şiddetini ve hastalığın prognozunu değerlendirmekte faydalı olduğu gösterilmiştir¹⁴. Bu çalışmada biz, herhangi bir hematolojik hastalığı ve immünoşüpresyonu olmayan erişkin HZ olgularında, başta trombositler olmak üzere kemik iliği fonksiyonlarını ve sistemik enflamasyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla, hemogram parametrelerini ve yeni enflamasyon belirteçlerinden NLR, PLO, PNO, Sİİ ve MPV düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 01.06.2021-2270). Haziran 2011-2021 yılları arasında dermatoloji polikliniğine başvuran, HZ tanısı almış hastalar, retrospektif olarak, hastane veri tabanı üzerinden Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10 tanı kodları (B02-B02.9) kullanılarak tarandı. On sekiz yaşından küçük hastalar, kanser, immünoşüpresyon, herhangi bir hematolojik hastalık tanısı olan, sistemik steroid veya immünoşüpresif ilaç tedavisi alan ve HZ dışında aktif enfeksiyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada benzer yaş ve cinsiyet dağılımı gösteren sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak alındı. Hastaların demografik özellikleri belirlenerek kayıt altına alındı. Poliklinik başvuruları esnasında yapılan rutin hemogram tetkikiindeki lökosit sayısı (WBC), lökosit subtipleri, hemoglobin (HGB) hematokrit (HCT), eritrosit sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), MCH konsantrasyonu, eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet sayısı (PLT), platelet dağılım genişliği (PDW), plateletcrit (PCT) ve MPV değerleri kayıt altına alındı. NLR, PLO, PNO, Sİİ değerleri hesaplanarak gruplar arasında karşılaştırıldı. HZ'li hastalarda enflamasyon markerlerinin yaş gruplarına göre gösterdikleri değişimleri ortaya koymak amacıyla hemogram parametreleri ve enflamasyon markerleri 65 yaş üstü ve altındaki HZ'li hastalarda karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen verilerin analizinde; numerik değişkenlerden normal dağılım gösteren veriler için ortalama $\pm$ standart deviasyon, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan çeyrekler açıklığı, kategorik değişkenler için ise sayılar ve yüzde oranları kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Varyansların homojenitesi Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında karşılaştırmalarda numerik değişkenler için Student's t-test ve Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya HZ olan 461 hasta ve 1.000 sağlıklı kontrol grubu katıldı. HZ'li hastalardan 251'i (%54) kadın, 210'u (%46) erkek olup, yaş ortalaması $56,3 \pm 17,99$ idi. Bin sağlıklı kontrol hastasının 550'si (%55) kadın, 450'si (%45) erkek olup, yaş ortalaması $75 \pm 16,81$ idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi. HZ hastalarının %6,1'inde trombositopeni, %2,4'ünde trombositoz, %2,4'ünde lökopeni, %3,3'ünde lökositoz, %0,7'sinde nötropeni, %3'ünde nötrofil, %8'inde lenfopeni, %0,4'ünde ise lenfositoz izlendi.

(Tablo 1). HZ'li hastalarda ortalama WBC, lenfosit, nötrofil, eozinofil, PLT ve PCT sayısı kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşüken, monosit sayısı, PDW, RBC, HGB ve HCT değerleri kontrol grubundan yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 1). HZ'li hastalarda yeni enflamasyon belirteçlerinden NLO ve PLO değerleri kontrol grubundan yüksekti ($p<0,05$). PNO, Sii ve MPV değerlerinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 1).

HZ'li hastalarda enflamasyon markerlerinin yaş gruplarına göre dağılımlarını belirlemek amacıyla 65 yaş üstü ve altındaki hastalarda yapılan karşılaştırmalarda PLT, PCT değerleri ve eozinofil sayısı 65 yaş üstü hastalarda daha düşük bulundu ($p<0,05$). Her iki yaş grubu

arasında lenfosit ve nötrofil sayısı açısından fark yokken, 65 yaş üstü hastalarda monosit sayısı daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Altmış beş yaş üstü hastalarda enflamasyon belirteçlerinden MPV ve NLO değeri daha yüksek, PNO ise daha düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tartışma

Suçiçeği enfeksiyonu genellikle benign bir seyir göstermesine rağmen seyrek olarak pnömoni, deri enfeksiyonları ve ensefalit yanı sıra birtakım hematolojik bozukluklara neden olabilmektedir. Literatürde VZV'nin kemik iliği üzerindeki etkilerine ilişkin çelişkili yayınlar bulunmaktadır.

Tablo 1. Herpes zosterli olguların demografik özellikleri, hemogram parametreleri ve enflamasyon belirteçlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Herpes zoster, (n=461)	Kontrol, (n=1.000)	p
Cinsiyet, (n, %)			
Kadın	251 (%54)	550 (%55)	0,843
Erkek	210 (%46)	450 (%45)	-
Yaş (yıl) (SD)	56,3 (17,99)	57 (16,81)	0,743
WBC ($10^3/\mu\text{L}$) (IQR)	6,68 (2,07)	7,16 (2,58)	0,000
Lökopeni (n, %)	13 (%2,80)	12 (%1,20)	0,031
Lökositoz (n, %)	15 (%3,30)	59 (%5,90)	0,039
RBC ($10^6/\mu\text{L}$) (SD)	4,94 (0,51)	4,83 (0,49)	0,000
HGB (g/dL) (SD)	14,05 (1,54)	13,79 (1,62)	0,016
HCT (%) (SD)	42,68 (4,36)	41,68 (4,58)	0,021
MCV (fL) (SD)	86,60 (5,45)	86,86 (6,30)	0,463
MCH (pg) (SD)	28,53 (2,31)	28,59 (2,80)	0,724
MCHC (g/dL) (SD)	49,50 (69,46)	49,14 (68,54)	0,927
RDW (%) (SD)	14,11 (1,48)	14,31 (1,68)	0,169
PLT ($10^3/\mu\text{L}$) (SD)	251 (69,68)	266,1 (73,80)	0,000
Trombositopeni (n, %)	28 (%6,10)	29 (%2,90)	0,005
Trombositoz (n, %)	11 (%2,40)	41 (%4,10)	0,128
MPV (fL) (SD)	8,45 (1,06)	8,46 (1,05)	0,870
PDW (%) (IQR)	43,40 (13,60)	42,45 (14,72)	0,003
PCT (%) (SD)	0,21 (0,06)	0,22 (0,62)	0,000
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$) (SD)	1,87 (0,72)	2,16 (1,37)	0,000
Lenfopeni (n, %)	37 (%8,00)	24 (%2,40)	0,000
Lenfositoz (n, %)	2 (%0,40)	6 (%0,60)	0,100
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$) (IQR)	3,91 (1,66)	4,17 (2,09)	0,001
Nötropeni (n, %)	3 (%0,70)	1 (%0,10)	0,096
Nötrofili (n, %)	14 (%3,00)	39 (%3,90)	0,455
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$) (IQR)	0,45 (0,20)	0,43 (0,21)	0,040
Eozinofil (K/uL) (IQR)	0,13 (0,12)	0,15 (0,14)	0,000
Bazofil (K/uL) (SD)	0,56 (0,24)	0,48 (0,62)	0,355
NLO (IQR)	2,20 (1,34)	2,00 (1,10)	0,001
PLO (IQR)	138,25 (73,55)	125,43 (58,86)	0,001
PNO (SD)	65,58 (25,46)	65,87 (26,00)	0,920
Sii (SD)	632,60 (460,42)	615,56 (389,97)	0,598

WBC: Lökosit sayısı, IQR: Çeyrekler açıklığı, RBC: Eritrosit sayısı, SD: Standart deviasyon, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet sayısı, MPV: Ortalama platelet hacmi, PDW: Platelet dağılım genişliği, PCT: Plateletcrit, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNO: Platelet nötrofil oranı, Sii: Sistemik immün-enflamasyon indeksi

Abro ve ark.⁷, suçiçeği geçiren erişkin hastaları değerlendirmiş, bu hastalarda %41,8 trombositopeni, %2,7 lökopeni ve %24,5 oranında lökositöz gözlemlemiştir. On beş yaşından büyük suçiçeği geçiren hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada hastaların %30'unda trombositopeni izlenmiştir¹⁵. Tam tersine Zerboni ve ark.¹⁶ kemik iliği baskılanmış hastalarda, VZV enfeksiyonu ve VZV aşısının, kemik iliği stimülasyonu yapan sitokinlerden interlökin-2 (IL-2), IL-10 ve interferon gama düzeylerini artırdığını göstermiştir. Literatürde altta yatan hematolojik bozukluğu olan HZ hastalarında kemik iliği fonksiyonlarını değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kamber ve ark.⁵ multiple myeloma nedeniyle kök hücre transplantasyonu yapılmış ve VZV reaktivasyonu gelişmiş 41 hastada kemik iliği fonksiyonlarını değerlendirmiş; bu hastalarda platelet düzelme zamanının kıaldığını, nötrofil düzelme zamanının uzamadığını ve yaşam süresinin daha iyi olduğunu ortaya koymuştur. Al-Anazi ve ark.³, kemik iliği baskılanmış 14 hastada suçiçeği ve dermatomal HZ enfeksiyonu sonrasında hematolojik parametreleri uzun dönemde takip etmiş, bu hastalarda enfeksiyondan 40 gün sonra lökosit, trombosit sayısı ve HGB konsantrasyonunda artış olduğunu, bu artışın 1.050. güne kadar devam ettiğini, trombositler serideki aktivasyonun diğer hematolojik parametrelerden daha belirgin olduğunu göstermiştir. HZ'li hastaların hepsinde ağrı ve dermatomal tutulum izlenmiş ancak her iki çalışmada da klinik şiddet değerlendirilmemiş klinik bulgularla hematolojik parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir³. Bollea-Garlatti ve ark.², dissemine HZ'de hastaların %56,10'unda trombositopeni,

%31,71'inde lökopeni izlemiş ancak bu bulgular immünokompromize ve immünokompetan hastalarda ayrı olarak karşılaştırmamıştır. Hayran ve ark.¹⁷ yakın zamanda HZ hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirdikleri çalışmada hastanede yatarak izlenen 100 HZ hastasında hematolojik parametreleri değerlendirmiş; lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit sayısı ve MCV, MCH, PDW ve RDW-CV ortalama değerlerini normal sınırlarda izlemiştir. Hastaların 14'ünde dissemine HZ izlemiş ancak bu hastalardaki hematolojik değişiklikler ayrı olarak değerlendirilmemiştir. Oftalmik tutulum olan hastalarda PDW değerlerinin arttığı, dolayısıyla trombositler seride baskılanma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada poliklinikte ayaktan takip edilen hastalarda yeterli veriye ulaşılabilmesi nedeniyle hematolojik parametreler ve klinik özellikler değerlendirilmemiştir¹⁷.

Bizim çalışmamızda polikliniğe başvuran 461 immünokompetan HZ olgusunda, kemik iliği fonksiyonlarındaki değişiklikleri ortaya koymak amacıyla hematolojik parametreleri değerlendirilmiştir. Bu hastaların %6,1'inde trombositopeni, %2,8'inde lökopeni, %8'inde ise lenfopeni izlenmiştir. HZ hastalarındaki ortalama platelet, lökosit, lenfosit, nötrofil ve eozinofil sayılarının her ne kadar normal sınırlarda olsa da sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu görülmüştür. Bu hematolojik bulgular bize, dermatomal yayılımı sınırlı kalsa bile, HZ hastalarında ortaya çıkan düşük düzeydeki vireminin kemik iliği fonksiyonları üzerinde baskılayıcı etki yapabildiğini göstermektedir.

Biz, HZ hastalarında PLT'deki azalmayla birlikte PDW değerlerinde de artış izledik. PDW, platelet çap değişikliklerini yansıtan bir ölçüm

Tablo 2. Herpes zosterli olguların hemogram parametrelerinin ve enflamasyon belirteçlerinin yaş grupları arasındaki karşılaştırması

	≥65 yaş (n=177)	<65 yaş (n=284)	p
WBC (10 ³ /μL) (SD)	6,99 (1,98)	6,89 (2,15)	0,458
RBC (10 ⁶ /μL) (SD)	4,84 (0,53)	4,99 (0,49)	0,940
HGB (g/dL) (IQR)	13,92 (2,00)	14,13 (2,10)	0,095
HCT (%) (SD)	42,36 (4,60)	42,90 (4,19)	0,140
MCV (fL) (SD)	87,46 (5,66)	86,07 (5,26)	0,001
MCH (pg) (SD)	28,80 (2,27)	28,37 (2,32)	0,200
MCHC (g/dL) (SD)	49,27 (68,66)	49,64 (70,07)	0,294
RDW (%) (SD)	14,39 (1,49)	14,00 (1,46)	0,001
PLT (10 ³ /μL) (SD)	239,92 (72,68)	254,99 (68,46)	0,001
MPV (fL) (SD)	8,54 (1,11)	8,39 (1,03)	0,007
PDW (%) (SD)	43,77 (12,20)	44,10 (10,72)	0,753
PCT (%) (SD)	0,20 (0,06)	0,21 (0,06)	0,001
Lenfosit (10 ³ /μL) (IQR)	1,89 (0,95)	1,88 (0,79)	0,719
Nötrofil (10 ³ /μL) (SD)	4,17 (1,47)	4,17 (1,80)	0,607
Monosit (10 ³ /μL) (IQR)	0,51 (0,21)	0,48 (0,20)	0,001
Eozinofil (K/uL) (SD)	0,15 (0,13)	0,16 (0,13)	0,001
Bazofil (K/uL) (IQR)	0,74 (0,04)	0,43 (0,03)	0,146
NLO (SD)	2,58 (1,38)	2,49 (1,50)	0,002
PLO (SD)	146,18 (67,61)	154,57 (115,11)	0,411
PNO (SD)	62,91 (24,89)	67,85 (25,95)	0,001
Sii (SD)	611,40 (377,23)	633,63 (494,15)	0,542

WBC: Lökosit sayısı, IQR: Çeyrekler açıklığı, RBC: Eritrosit sayısı, SD: Standart deviasyon, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet sayısı, MPV: Ortalama platelet hacmi, PDW: Platelet dağılım genişliği, PCT: Plateletcrit, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNO: Platelet nötrofil oranı, Sii: Sistemik immün-enflamasyon indeksi

olup, platelet aktivitesini göstermekte MPV'den daha spesifikdir¹⁸. HZ hastalarındaki PLT'de azalmayla birlikte PDW artışı, bu hastalarda yeni trombosit oluşumu ve platelet aktivasyonu olduğunu desteklemektedir. Varisella ilişkili trombositopeni iyi bilinen bir klinik tablo olmakla birlikte patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu tablonun, trombosit agregasyonu, direkt viral sitopatik etki nedeniyle enfekte megakaryositlerin trombosit üretiminin durması ve enfekte trombositlerin yıkımı veya anti-glikoprotein (anti-GP) antikor kaynaklı immünotrombositopeni nedeni olduğunu bildiren çeşitli yayınlar bulunmaktadır^{19,20}. İmmünotrombositopeni, VZV yüzey GP'lere karşı oluşan otoantikörlerin platelet yüzeyindeki GPIIb/IIIa veya GPIbIX-V yüzey integrinleri ile çapraz reaksiyon vermesiyle ortaya çıkmaktadır^{19,21}. Trombosit destrüksiyonundan kaynaklanan trombositopeni, hastalığın erken döneminde döküntü çıkmadan önce başlayıp kısa sürede düzelme gösterirken, immünotrombositopeniler genellikle daha geç ortaya çıkmakta ve daha uzun seyir göstermektedir⁷. VZV enfeksiyonlarında görülen trombositopeninin virüs kaynaklı veya host kaynaklı savunma sisteminin bir parçası olup olmadığı bilinmemektedir. Plateletlerin hemostazın yanı sıra, adezyon molekülleri ve birçok enflamatuvar sitokini salgıladığı, lökositler ve endotel hücreleri ile direkt olarak etkileşime girerek enflamatuvar cevabın modülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir²¹. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), vaksinya virüs ve CMV gibi bazı viral enfeksiyonlarda plateletlerin antiviral rol oynadığı bilinmektedir²¹. Plateletler aynı zamanda toll benzeri reseptörler ve lektin gibi bazı yüzey reseptörleri ekspresye ederek patojen virüslerle direkt ilişkiye girebilmektedir²¹. Varicella enfeksiyonunda megakaryositlerin ve plateletlerin VZV ile enfekte olduğu gösterilmiştir¹⁹. Enfekte plateletlerin HIV, hepatit C virüs gibi bazı viral hastalıklarda hastalığın transmisyonunda rol aldığı gösterilmiştir²¹. VZV enfeksiyonlarında plateletlerin hastalığın disseminasyonundaki rolü henüz bilinmemektedir.

Çalışmamızda HZ hastalarındaki eozinofil sayısı kontrol hastalarından düşüktü. Eozinopeninin birçok fungal, bakteriyel ve viral enfeksiyonda ortaya çıkabileceği bilinmektedir²². Koronavirüs hastalığı-2019'lu hastalarda eozinopeninin hastalık şiddetini göstermekte kullanışlı olduğu gösterilmiştir ancak VZV enfeksiyonlarında eozinofil düşüklüğünün klinik prognoz açısından önemi olup olmadığı bilinmemektedir²³. Monositoz, nötrofil düşüklüğü durumlarında fagositozu artırmak amacıyla ortaya çıkan kompensatuvar bir durumdur²⁴. HZ hastalarındaki monosit sayısındaki artış, beklenen bir bulgu olup, suçiçeği, dissemine HZ ve lokalize HZ'de erken dönemde monositoz görülebilmektedir²⁵.

Biz bu çalışmada HZ hastalarında Hb ve RBC değerlerinde artış izledik. Eritrositler yarı ömrü en uzun olan kan hücreleridir ve eritrositer serideki etkilenme geç dönemdeki laboratuvar verilerine yansımaktadır. Literatürde, saf kırmızı hücre aplazisi sendromu olan ve HZ enfeksiyonundan 6 hafta sonra RBC'nin yükseldiği ve hastalığın remisyona girdiği bir olgu bildirilmiştir²⁶. Biz çalışmamızda HZ'nin erken dönemindeki hemogram parametrelerini değerlendirdiğimizden, hastalardaki Hb ve RBC artışını açıklayamadık. Daha uzun dönemde yapılacak çalışmalar, VZV enfeksiyonlarının eritrosit seri üzerindeki etkilerini ortaya koymakta yardımcı olacaktır.

Kan hücreleri arasındaki dengeli etkileşim enflamasyon, immün cevap ve hemostazın sağlanmasında kritik role sahiptir. NLO, PLO, PNO, SİL ve MPV, bu dengeyi ortaya koyan yeni enflamasyon belirteçlerinden olup son yıllarda kullanımı giderek artmaktadır. NLO ve PLO akut ve kronik enflamasyon arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Kardiyak hastalıklar, serebral infarkt, diyabetik nefropati, bazı kanserler ve bazı enfeksiyon hastalıklarının klinik seyrini değerlendirmekte kullanışlı bir enflamatuvar belirteçtir^{9,27,28}. NLO yüksekliğinin şiddetli enflamasyonu gösterdiği, dolaşan miyeloid kökenli supresör hücrelerle ilişkili olduğu, dolayısıyla azalmış T- ve B-lenfosit proliferasyonunu yansıttığı gösterilmiştir^{9,29}. SİL, sepsis ve kanser hastalarındaki enflamasyonun değerlendirilmesinde kullanışlı bir prognostik testtir¹³. PNO akut serebral infarkt ve miyokard infarktüsünde faydalı bir prognostik testtir^{11,12}. MPV değerindeki değişiklikler, kardiyak ve respiratuvar hastalıklarda, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi bazı otoimmün hastalıklarda, DM, renal yetmezlik ve bazı neoplastik hastalıkta prognozla ilişkilendirilmiştir¹⁴. Biz çalışmamızda immünokompetan hastalarda ortaya çıkan HZ enfeksiyonlarında NLO ve PLO değerlerinin arttığını gördük. Soh ve ark.⁸, 102 Ramsey Hunt sendromlu hastada, bizim çalışmamızla benzer şekilde, NLO değerlerinin arttığını ve bunun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular HZ hastalarında, dermatomda sınırlı kalsa bile, sistemik enflamasyonun arttığını göstermektedir. HZ'li hastalarda saptanan artmış enflamasyon belirteçleri VZV kaynaklı olabileceği gibi, tam tersine, herhangi bir nedenle immün sistemdeki balansta bozulma ve enflamasyon artışına neden olan durumlar da sekonder VZV reaktivasyonuna yol açarak HZ gelişimine neden olabilir. Nitekim DM, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik enflamasyonun eşlik ettiği bazı kronik hastalıkların VZV reaktivasyonuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Sim ve ark.³⁰ preoperatif NLO yüksekliğinin karaciğer nakilli hastalarda HZ gelişimi ve postherpetik nevralji ile ilişkili olduğu gösterdiği çalışma da bunu desteklemektedir³⁰. Artmış enflamatuvar belirteçlerin HZ'de şiddetli deri tutulumu, dissemine zona gelişimi, vasküler komplikasyonlar, postherpetik nevralji gibi birtakım komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koyacak çalışmalar, HZ hastalarında takip ve tedavi açısından klinisyene yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda 65 yaş ve üzerindeki hastalarda MPV ve NLO değerlerinin daha yüksek, PNO, platelet ve eozinofil sayısının ise daha düşük olduğunu gördük. Bu bulgular ileri yaştaki hastalarda enflamasyonun daha fazla ve trombositopeninin daha şiddetli olduğunu göstermektedir. Yaşlı hastalarda HZ, büyük hemorajik büllelerin ve deri nekrozunun görüldüğü daha şiddetli klinik tablolara yol açabilmektedir³¹. İleri yaştaki hastalarda oftalmik zona, akut retinal nekroz ve serebral arterit gibi komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. Bu vasküler komplasyonların VZV'nin direkt etkisinden mi, immünojenik reaksiyonlardan mı, yoksa post-enfeksiyöz enflamasyondan mı kaynaklandığı bilinmemektedir³¹. NLO, PNO ve MPV'nin serebral infarktüs ve miyokard infarktüsü gibi iskemik hadiselerde prognostik önemi olduğu gösterilmiştir^{11,12,32,33}. Hayran ve ark.¹⁷ ileri yaştaki oftalmik HZ hastalarında PDW değerlerinin daha yüksek olduğunu, dolayısıyla trombositlerin baskılandığını göstermiştir. Yaşlı HZ hastalarında izlediğimiz NLO, MPV yüksekliği; PLT ve PNO düşüklüğünün bu hastalarda artan vasküler komplikasyonlarla ilişkili olup olmadığının ortaya konması için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda immünokompetan HZ hastalarında kemik iliği fonksiyonları ve enflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi amaçlandığından, polikliniğe başvuran HZ hastaları çalışmaya dahil edilmiş ve örneklem büyüklüğünün geniş tutulması amacıyla çalışma retrospektif olarak yürütülmüştür. Poliklinikte ayaktan takip ve tedavisi yapılan hastaların klinik verilerinin sınırlı olması nedeniyle klinik özellikler ayrıntılı olarak değerlendirilememiş ve dolayısıyla HZ klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları karşılaştırılamamıştır. Bu husus çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Diğer önemli bir kısıtlılık, hastalığın klinik şiddetiyle laboratuvar bulgularının karşılaştırılmamasıdır.

Sonuç

İmmünokompetan hastalarda ortaya çıkan HZ enfeksiyonlarında trombositopeni, lökopeni ve lenfopeni ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda yeni enflamasyon belirteçlerinden NLO ve PLO değerlerinde yükselme görülmektedir. Altmış beş yaş ve üstündeki HZ hastalarında, PLO ve MPV düzeylerindeki artış, PNO düzeylerinde ve trombosit sayısında azalma genç hastalardan daha belirgindir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 01.06.2021-2270).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.İ.Y., D.Ç., Dizayn: E.İ.Y., D.Ç., B.D., Veri Toplama veya İşleme: E.İ.Y., D.Ç., B.D., O.E., Analiz ve Yorumlama: E.İ.Y., O.E., Literatür Arama: E.İ.Y., B.D., Yazan: E.İ.Y., O.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hanalioğlu D, Özsurekci Y, Büyükçam A, Gültekinil-Keser A, Tekşam Ö, Ceyhan M: Acute peripheral facial paralysis following varicella infection: An uncommon complication. *Turk J Pediatr* 2018;60:99-101.
- Bollea-Garlatti M, Bollea-Garlatti L, Vacas A, et al.: Clinical characteristics and outcomes in a population with disseminated herpes zoster: a retrospective cohort study. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:145-52.
- Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Evans DA: Effect of varicella zoster virus infection on bone marrow function. *Eur J Haematol* 2005;75:234-40.
- Abbassi O, Waseem S, Murphy S, et al.: Non-melanoma skin cancer activity during the COVID-19 pandemic: A single UK tertiary centre experience. *JPRAS Open* 2022;32:211-3.
- Kamber C, Zimmerli S, Suter-Riniker F, et al.: Varicella zoster virus reactivation after autologous SCT is a frequent event and associated with favorable outcome in myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:573-8.
- Bovill B, Bannister B: Review of 26 years' hospital admissions for chickenpox in North London. *J Infect* 1998;36:17-23.

- Abro AH, Ustad AM, Gangwani JL, Abdou AMS, Chandra FS, Al Haj A: Varicella induced thrombocytopenia in adults. *2009;25:7-11.*
- Soh Y, Lee JH, Jung J, et al.: A high neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with recovery from Ramsay Hunt Syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec n2019;81:130-7.*
- Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA: Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep* 2021;11:464.
- Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020;84:106504.
- Somaschini A, Cornara S, Demarchi A, et al.: Neutrophil to platelet ratio: A novel prognostic biomarker in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:2338-40.
- Jin P, Li X, Chen J, et al.: Platelet-to-neutrophil ratio is a prognostic marker for 90-days outcome in acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2019;63:110-5.
- López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, et al.: Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. *J Investig Med* 2021;69:962-9.
- Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemon H, Dymicka-Piekarska V: Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators of inflammation*. 2019;2019: 9213074.
- Ali N, Anwar M, Majeed I, Tariq W: Chicken pox associated thrombocytopenia in adults. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:270-2.
- Zerboni L, Nader S, Aoki K, Arvin AM: Analysis of the persistence of humoral and cellular immunity in children and adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis* 1998;177:1701-4.
- Hayran Y, Akpınar Ü, Yalçın B: Evaluation of demographic, clinical and laboratory characteristics of patients followed with herpes zoster. *Ankara Eğt. Arş Hast. Derg.* 2020;53(Suppl1):S33-40 (Turkish).
- Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I: Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.
- Rand ML, Wright JF: Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:253-9.
- Mayer JL, Beardsley DS: Varicella-associated thrombocytopenia: autoantibodies against platelet surface glycoprotein V. *Pediatr Res* 1996;40:615-9.
- Assinger A. Platelets and infection—an emerging role of platelets in viral infection. *Frontiers in immunology*. 2014;5:649.
- Auletta JJ, Shurin SB: Clinical see all. (accessed: 01 June 2020). <https://www.contemporarypediatrics.com/view/eosinophilia-what-does-it-mean>
- Soni M. Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *Int J Lab Hematol* 2021;43(Suppl1):137-41.
- Celkan TT: What does a hemogram say to us? *Turk Pediatr* 2020;55:103-16.
- Tsukahara T, Yaguchi A, Horiuchi Y: Significance of monocytosis in varicella and herpes zoster. *J Dermatol* 1992;19:94-8.
- Al-Anazi K, Kanfar S, Aldayel A, Abduljalil O, Sayyed A: Reversal of pure red cell aplasia by varicella zoster virus infection. *J Hematol Clin Res* 2019;3:1-10.
- Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, et al.: Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1794-801.
- Tanoglu A, Karagoz E, Yiyit N, Berber U: Is combination of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio a useful predictor of postoperative survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2014;7:433-4.
- Ohki S, Shibata M, Gonda K, et al.: Circulating myeloid-derived suppressor cells are increased and correlate to immune suppression, inflammation and hypoproteinemia in patients with cancer. *Oncol Rep* 2012;28:453-8.
- Sim JH, Moon YJ, Kim SH, et al.: Association between neutrophil-lymphocyte ratio and herpes zoster infection in 1688 living donor liver transplantation recipients at a large single center. *Biomedicines* 2021;9:963.

31. Cohen KR, Salbu RL, Frank J, Israel I: Presentation and management of herpes zoster (shingles) in the geriatric population. P T 2013;38:217-27.
32. Pijka S, Cvetko D, Hajduk M, Trkulja V: Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:568-73.
33. Al-Mufti F, Amuluru K, Damodara N, et al.: Admission neutrophil-lymphocyte ratio predicts delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurointerv Surg 2019;11:1135-40.