

## بروز، ریسک‌فاکتورها و پیشگیری از هرپس زوستر: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۲۶ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۹/۰۳ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۱/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۸/۰۱/۳۰

هرپس زوستر (زونا) یک بیماری عفونی حاد پوستی-عصبی است که ناشی از فعال شدن دوباره ویروس واریسلا زوستر می‌باشد. پس از عفونت اولیه (آبله مرغان) یا واکسیناسیون، این ویروس در درون سلول‌های گانگلیون ریشه خلفی-حسی نهفته باقی می‌ماند. با کاهش ایمنی سلولی، ویروس نهفته دوباره فعال شده سپس درون سلول‌های گانگلیون ریشه خلفی-حسی تکثیر و دوباره به اعصاب حسی پوست مهاجرت کرده و منجر به زونا می‌شود. زوستر به‌طور معمول به‌صورت بثورات وزیکولار یک‌طرفه دردناک بروز می‌کند که بین سه تا پنج هفته طول می‌کشد. شایع‌ترین عارضه زوستر، درد مزمن ناشی از نورالژی پس از هرپس است که به‌طور تقریبی در ۲۰٪ از افراد بالای ۵۰ سال دیده می‌شود. اگرچه زوستر به‌ندرت کشنده است، ولی درد ناشی از فاز حاد و مزمن بیماری، باعث اختلال بلندمدت روحی-روانی، ناتوانی‌های جسمی و اختلال خواب می‌شود که منجر به تأثیرات منفی بر کیفیت زندگی بیماران شده و کیفیت زندگی آن‌ها را به‌طور چشمگیری کاهش می‌دهد. با توجه به روند افزایش میزان بروز زوستر در طول زمان و افزایش جمعیت سالمند، انتظار می‌رود که افزون بر کاهش کیفیت زندگی بیماران، بار اقتصادی زیادی را برای سیستم بهداشت، دولت و خانواده‌ها ایجاد کند. ریسک زوستر را در طول عمر حدود ۳۰٪ تخمین زدند. اگرچه، ریسک زوستر به‌طور چشمگیری با سن و کاهش عملکرد سیستم ایمنی افزایش می‌یابد، اما هر عاملی که باعث تضعیف سیستم ایمنی شود، می‌تواند بر ریسک بروز آن تأثیر بگذارد. هدف این مطالعه، بررسی مطالعات انجام شده در مورد بروز، ریسک‌فاکتورهای زوستر با تأکید بر نقش ریزمغذی‌ها و کمبود آن‌ها در تضعیف عملکرد سیستم ایمنی و پیشگیری توسط واکسن زوستر و نقش ریزمغذی‌ها در اثربخشی بیشتر واکسیناسیون انجام شده است.

**کلمات کلیدی:** آنتی‌اکسیدان‌ها، هرپس زوستر، بروز، ریزمغذی‌ها، ریسک‌فاکتورها، واکسن‌ها.

سهیلا نصیری<sup>۱</sup>، رضا محمود رباطی<sup>۱</sup>  
مهدی هدایتی<sup>۲</sup>، مرجان خزان<sup>۱\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات پوست، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، میدان تجریش، خیابان شهرداری، بیمارستان شهید تجریش، مرکز تحقیقات پوست.

تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۴۱۰۷-۱۰

E-mail: marjan\_khazan@yahoo.com

باعث می‌شود این بیماری حاد به‌مدت دو هفته تا یک ماه طول بکشد.<sup>۱</sup> شایع‌ترین عارضه زوستر، درد مزمن ناشی از نورالژی پس از هرپس (PHN) Postherpetic neuralgia است که به‌طور تقریبی در ۲۰٪ از افراد بالای ۵۰ سال دیده می‌شود. PHN بیشتر به‌عنوان درد پایدار به‌مدت بیش از ۹۰ روز پس از شروع بثورات تعریف می‌شود، درد می‌تواند بسیار شدید باشد و سال‌ها باقی بماند.<sup>۲</sup> اگرچه زوستر به‌ندرت کشنده است، ولی درد ناشی از فاز حاد بیماری و PHN پس از آن، بیشتر باعث اختلال درازمدت روحی-روانی و ناتوانی‌های

هرپس زوستر (زونا) یک بیماری عفونی حاد پوستی-عصبی است که ناشی از فعال شدن دوباره ویروس واریسلا زوستر می‌باشد. پس از عفونت اولیه (آبله مرغان) یا واکسیناسیون، این ویروس در درون سلول‌های گانگلیون ریشه خلفی-حسی نهفته باقی می‌ماند و با کاهش ایمنی سلولی، ویروس دوباره فعال شده سپس درون سلول‌های گانگلیون ریشه خلفی-حسی تکثیر و دوباره به اعصاب حسی پوست مهاجرت کرده و منجر به زونا می‌شود. زوستر به‌طور معمول به‌صورت بثورات وزیکولار یک‌طرفه دردناک بروز می‌کند و

۲/۹٪ از بیماران عود زوستر داشتند.<sup>۱۹</sup> ولی، مطالعاتی که همراه با یک دوره پیگیری طولانی مدت بود، ریسک عود بیشتری را نشان دادند. به تازگی یک مطالعه عود زوستر را پس از هشت سال پیگیری ۶/۲٪ نشان داد.<sup>۲۰</sup> ریسک بروز دوباره ممکن است به وضعیت سیستم ایمنی بستگی داشته باشد.<sup>۲۰</sup>

نتایج مطالعات نشان دادند که بروز زوستر و PHN با افزایش سن ارتباط دارد. میزان بروز آن پس از ۵۰ سالگی به شدت افزایش می یابد. هرچند مطالعات بروز زوستر در آسیا، آمریکای لاتین و آفریقا بسیار کم و محدود بود، ولی افزایش بروز با گذشت زمان در افراد بالای ۶۰ سال مشاهده شد.<sup>۱۱</sup> این نتایج ممکن است به دلیل افزایش جمعیت سالمند در سال های اخیر باشد. مطالعات دیگری افزایش بروز را در تمام گروه های سنی مشاهده کردند.<sup>۱۶، ۱۷</sup> روند افزایش بروز زوستر ممکن است به علت تغییر در ریسک فاکتورهای زوستر باشد که بیشتر شناسایی شده است، به عنوان نمونه می توان به افزایش استرس و فشارهای روحی-روانی و کاهش ریزمغذی ها،<sup>۲۱-۲۰</sup> تغییر در جامعه، تکنولوژی، ژنوتیپ ویروس یا محیط زیست، مانند تغییر شرایط آب و هوایی اشاره کرد.<sup>۲۸-۲۶</sup> انتظار می رود این روند افزایش همراه با افزایش جمعیت سالمند بار مالی زیادی بر سیستم بهداشت، دولت و خانواده ها ایجاد نماید.<sup>۸</sup>

افزایش ریسک زوستر در زنان نسبت به مردان، ممکن است به دلیل تفاوت در مکانیسم های ایمنولوژیکی و هورمونی باشد.<sup>۲۹</sup> کاهش ریسک زوستر در سیاه پوستان نسبت به سفیدپوستان، ممکن است به دلیل تفاوت های ژنتیکی آن ها و بالا بودن سطح ایمنی سلولی نسبت به ویروس در افراد سالمند سیاه پوست باشد.<sup>۲۱</sup> سابقه خانوادگی به عنوان یک فاکتور مهم برای زوستر شناخته شده است. سابقه زوستر در اقوام درجه یک با افزایش ریسک زوستر همراه است. البته با توجه به طراحی مطالعه مورد-شاهد، ممکن است نتایج مثبت کاذب بیشتر بوده باشد. برای بررسی رابطه واقعی بین ریسک زوستر و سابقه خانوادگی، از مطالعات ژنتیک استفاده شده است.<sup>۳۰، ۳۱</sup> نتایج یک مطالعه همچنین نشان داد که تنوع ژنتیکی در آنتی ژن های لکوسیت انسانی (Human leukocyte antigen, HLA) ممکن است ریسک زوستر را افزایش دهد.<sup>۳۳، ۳۲</sup> اختلال ایمنی و عدم تعادل بین سایتوکین های ضد التهابی و التهابی ممکن است در فعال سازی دوباره ویروس واریسلا نقش داشته باشد. در مطالعات

جسمی شده که منجر به تاثیرات منفی بر کیفیت زندگی بیماران شده و کیفیت زندگی آن ها را به طور چشمگیری کاهش می دهد.<sup>۳</sup> مطالعات پیشین نشان دادند که عوامل بسیاری از جمله سن، جنس، سیستم ایمنی، فاکتورهای جغرافیایی، ژنتیک، سابقه خانوادگی، تروما و تغذیه در بروز زوستر نقش دارند، هرچند که در بعضی جمعیت ها نتایج متفاوت گزارش شده است.<sup>۶-۴</sup> ولی مهمترین عامل این است که، بروز زوستر به طور چشمگیری با سن و اختلال عملکرد سیستم ایمنی (به دلیل بیماری یا درمان) افزایش می یابد، البته هر عاملی که باعث تضعیف سیستم ایمنی شود، می تواند بر خطر ابتلا به زوستر تاثیر بگذارد.<sup>۹-۷</sup> هرچند بروز زوستر در افراد با سیستم ایمنی نرمال هم گزارش شده است.<sup>۱۰</sup>

در مطالعه مروری متاآنالیز Kawai و همکارانش، میزان بروز زوستر را در کشورهای آمریکای شمالی و جنوبی، اروپایی، آسیایی و خاورمیانه بررسی کردند. میزان بروز زوستر بین ۳-۵ در ۱۰۰۰ نفر/سال در آمریکای شمالی، اروپا و آسیا و اقیانوس آرام بود. رابطه میزان بروز زوستر با افزایش سن در سراسر کشورها مشابه بود و پس از ۵۰ سالگی به شدت افزایش داشت. میزان بروز آن در حدود بین ۶-۸ در ۱۰۰۰ نفر/سال در ۶۰ سالگی و ۸-۱۲ در ۱۰۰۰ نفر/سال در ۸۰ سالگی بود. همچنین افزایش میزان بروز در طول زمان مشاهده شده است.<sup>۱۱</sup> در بررسی اپیدمیولوژیک شش ساله در ایران (تهران) که توسط Nasiri و همکارانش بر روی سالمندان (بالای ۶۵ سال) بستری در بخش پوست بیمارستان لقمان انجام شد، شیوع زونا با در نظر گرفتن بیماری های پوستی شایع حدود ۱۱/۲٪ بود.<sup>۱۲</sup>

مطالعات Hales, Leung و همکارانشان روند بروز زوستر را در یک دوره طولانی مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که میزان ابتلا به این بیماری در همه گروه های سنی پیش از معرفی برنامه واکسیناسیون واریسلا و پس از واکسیناسیون به طور مداوم افزایش داشته است. این مطالعات نتیجه گیری کردند که افزایش به دلیل برنامه واکسیناسیون واریسلا نبوده است.<sup>۱۳، ۱۴</sup> مطالعات دیگر نیز افزایش بروز زوستر را در دهه گذشته گزارش کردند.<sup>۱۵، ۱۶</sup> مطالعات استرالیا نیز روند افزایش زوستر را پیش و پس از واکسیناسیون واریسلا نشان دادند.<sup>۱۷</sup> تعداد محدودی از مطالعات عود زوستر را مورد بررسی قرار دادند. یک مطالعه پس از دو سال پیگیری، ریسک عود زوستر را کمتر از ۱/۵٪ نشان داد.<sup>۱۸</sup> در مطالعه دیگری پس از دو سال پیگیری، حدود

سطح اکسیدانها و رادیکالهای آزاد را در بیماران زوستر گزارش کردند.<sup>۵۳-۵۵</sup>

استرس اکسیداتیو به دلیل عدم تعادل بین افزایش تولید اکسیدان (رادیکالهای آزاد) و کاهش فعالیت آنتی اکسیدان می باشد که منجر به آسیب های بیولوژیکی مانند اکسیداسیون DNA، پروتئین و چربی ها می شود. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در عفونت های ویروسی و بیماری های دژنراتیو (مانند التهاب، بیماری های قلب-عروق/مغزی-عروقی)، بیماری های پوستی، بیماری های خودایمنی، سرطان و همچنین پیری زودرس دارد.<sup>۴۶-۴۸</sup> اکسیدانها یا رادیکالهای آزاد در واکنش به عوامل خارجی (مانند عفونت، استرس، سیگار کشیدن، داروها و محصولات سمی) و یا عوامل داخلی (مانند زنجیره تنفسی میتوکندری و آنزیم های مختلف داخل سلولی) و یا ترکیبی از هر دو ایجاد می شود. آنتی اکسیدانها (شامل ترکیبات آنزیمی و غیر آنزیمی) به طور بالقوه با خنثی سازی رادیکالهای آزاد و ترمیم آسیب های ناشی از آنها با استرس اکسیداتیو مقابله می کنند، بنابراین می توانند با افزایش عملکرد سیستم ایمنی در پیشگیری از بیماری ها موثر باشد.<sup>۴۹</sup> رژیم غذایی و مکمل ها به عنوان منبع مواد مغذی آنتی اکسیدانی و کوفاکتورهای آنتی اکسیدانی (روی، آهن، منیزیم و غیره) در نظر گرفته می شود. پس افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش عملکرد سیستم ایمنی در سالمندان ممکن است به دلیل کمبود ریزمغذی ها (مانند ویتامین A، C، D، B6، B12، اسید فولیک و روی) باشد.<sup>۲۵-۲۶، ۵۶-۵۹</sup> تخمین زدند که به طور تقریبی ۳۵٪ از افراد بالای ۵۰ سال حداقل در یک ریزمغذی کمبود دارند.<sup>۴۷، ۴۸</sup> مطالعه Thomas و همکارانش، رابطه بین کاهش ریزمغذی های دریافتی (مانند آهن، روی، اسید فولیک، ویتامین های A، B، C، E) و افزایش ریسک زوستر را نشان دادند، آنها پیشنهاد کردند که دریافت این ریزمغذی ها می تواند باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی شود (به ویژه در افراد سالمند).<sup>۲۵</sup> اولین مطالعه مربوط به اثر تزریق وریدی ویتامین C و زوستر در سال ۱۹۵۰ بوده است.<sup>۵۷</sup> جالب است که در ۶۷ سال گذشته پژوهش های بسیار کمی در این مورد انجام شده است. در مطالعات سال های ۲۰۱۲-۲۰۱۰ نشان داده شد که تزریق داخل وریدی ویتامین C با دوز بالا باعث بهبود سریع بثورات پوستی و التهابی ناشی از زوستر شده و در برخی موارد باعث کاهش درد هرپسی حاد شده است.<sup>۴۹، ۵۰، ۵۲</sup> در مقابل، در مطالعه Kim و همکارانش تزریق ویتامین

ژنتیکی، پلی مورفیسم ژن اینترلوکین ۱۰ با ریسک زوستر ارتباط داشت.<sup>۳۱، ۳۰</sup> کاهش تولید در سایتوکین ضدالتهابی اینترلوکین ۱۰ منجر به افزایش تولید سایتوکین های التهابی اینترلوکین ۶ و فاکتور تومور نکروزیس آلفا (TNF- $\alpha$ ) می شود.

افزون بر این، سطح اینترلوکین ۶ در بیماری های اتوایمیون افزایش دارد، که ممکن است توضیحی بر افزایش ریسک زوستر در این بیماران باشد. افزایش ریسک زوستر به دلیل کاهش عملکرد سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به بیماری های اتوایمیون (مانند آرتریت روماتوئید، لوپوس، پسوریازیس، مولتیپل اسکلروزیس)، تحت درمان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و آسم گزارش شده است. همچنین در افراد افسرده و تحت آسیب های فیزیکی به دلیل فعال شدن سیستم پاسخ های التهابی و کاهش ایمنی سلولی افزایش ریسک زوستر دیده شده است.<sup>۳۶-۳۷، ۳۹، ۴۰</sup> برای کاهش ریسک زوستر، واکسن زنده رقیق شده برای افراد با نقص سیستم ایمنی توصیه نمی شود. این ها می توانند از واکسن نوترکیب استفاده نمایند.<sup>۳۸، ۳۷</sup> به تازگی، مصرف استاتین ها به عنوان فاکتوری برای افزایش ریسک زوستر در نظر گرفته شده است.<sup>۴۱-۳۹</sup>

برخلاف انتظار، افزایش ریسک زوستر در سیگاری ها مشاهده نشده است. همچنین مطالعه دیگری نشان داد که ارتباطی بین سیگار و ریسک زوستر وجود ندارد.<sup>۳۶، ۴۱، ۳۷</sup>

امروزه مطالعات زیادی نقش مهم ریزمغذی های آنتی اکسیدانی<sup>۴۲-۴۴</sup> و استرس اکسیداتیو<sup>۴۵-۴۷</sup> را با عملکرد سیستم ایمنی در بیماری ها و سلامتی نشان دادند.<sup>۴۸</sup> پس اختلال در پاسخ ایمنی ممکن است به دلیل استرس اکسیداتیو ناشی از کمبود درشت مغذی ها (انرژی و پروتئین) و ریزمغذی ها (ویتامین هایی مانند B12، B6، C، E و اسید فولیک و مواد معدنی مانند آهن و روی) باشد و مکمل های غذایی می تواند باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی شوند، به ویژه در افرادی که کمبود مواد مغذی وجود دارد.<sup>۴۲، ۴۳</sup> از طرفی، مطالعات زیادی ارتباط بین اختلالات تغذیه ای را با کاهش ایمنی سلولی، افزایش ریسک زوستر، PHN و همچنین تاثیر قابل توجه آن بر پاسخ ایمنی به واکسن را نشان دادند.<sup>۲۵-۲۶، ۴۹، ۵۰</sup> افزون بر این، نشان دادند که مکمل های غذایی به طور موثر باعث کاهش درد هرپتیک و درد بیماران PHN می شود.<sup>۲۲، ۲۴، ۲۵، ۴۹، ۵۰</sup> همچنین به تازگی در مطالعاتی افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از کاهش سطح آنتی اکسیدانها و افزایش

گروه‌های سنی بالاتر می‌تواند از PHN جلوگیری کند.<sup>۱۸، ۲۹</sup> این واکسن در حدود ۵۰٪ در جلوگیری از زوستر و ۶۰٪ در پیشگیری از PHN موثر است ولی اثر واکسن پس از پنج سال به شدت کاهش می‌یابد.<sup>۳۵</sup> به دلیل کاهش اثربخشی واکسن به مرور زمان، هزینه‌های زیاد تولید و شرایط خاص نگهداری Zostavax باعث شد که واکسن نوترکیب Shingrix به‌منظور جلوگیری از زوستر و عوارض ناشی از آن برای افراد بالای ۵۰ سال و بالاتر با سیستم ایمنی نرمال توصیه شود، هرچند استفاده از Shingrix در بیماران مبتلا به لوسمی، لنفوم، میلوما و ایدز نیز باعث افزایش ایمنی سلولی و همورال شده است.<sup>۳۷، ۳۸</sup> واکسن Shingrix اثربخشی بیشتری نسبت به Zostavax دارد، چراکه، اثربخشی این واکسن با سن کاهش نیافته است. در گروه سنی ۵۰ سال و بالاتر باعث کاهش حدود ۹۱٪ ریسک زوستر و ۸۸٪ ریسک PHN شده و در گروه سنی ۷۰ سال و بالاتر باعث کاهش حدود ۸۹٪ ریسک زوستر و PHN شده است.<sup>۶۳، ۶۲</sup> نگهداری آن نیز بسیار راحت‌تر و مناسب‌تر می‌باشد، ولی برای ایمنی‌سازی به دو دوز واکسن نیاز می‌باشد.<sup>۶۲</sup>

پس از استفاده از واکسن، نتایج بروز زوستر بسیار متفاوت و متناقض بود. اگرچه واکسن زوستر برای افراد سالمند توصیه شده، ولی به دلیل کاهش ایمنی سلولی ناشی از افزایش سن، واکسن نمی‌تواند مصونیت کامل را برای سالمندان در مقابل زوستر ایجاد کند. یک مطالعه نشان داد که کاهش پاسخ ایمنی سلولی به واکسن در دریافت‌کنندگان واکسن زوستر با سابقه ابتلا به زوستر در مقایسه با عدم سابقه ابتلا به زوستر دیده شد.<sup>۶۴</sup> همچنین افزایش بروز زوستر را پس از واکسیناسیون در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است.<sup>۷۱، ۷۰، ۱۷</sup> به غیر از سن، ممکن است عوامل دیگری مانند وضعیت ریزمغذی‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها در عملکرد سیستم ایمنی و پاسخ فاز حاد به واکسن نقش داشته باشند. متأسفانه مطالعات زیادی در مورد ریزمغذی‌ها و اثربخشی واکسن وجود ندارد. اثر مکمل‌های ریزمغذی و آنتی‌اکسیدانی بر عملکرد سیستم ایمنی و افزایش پاسخ ایمنی واکسن مشخص شده است.<sup>۶۵</sup> از طرف دیگر، کمبود ریزمغذی‌ها باعث اختلال در تعادل بین سایتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی شده، در نتیجه به‌طور چشمگیری بر پاسخ ایمنی تاثیر می‌گذارند. در واقع، ترشح اینترفرون گاما که در تنظیم پاسخ ایمنی نقش مهمی دارد، نسبت به غلظت درون سلولی روی و آهن بسیار حساس

C اثری بر کاهش درد زوستر نشان نداد ولی در کاهش درد PHN موثر بود.<sup>۵۸</sup> در مطالعه‌ای Chen و همکارانش، کاهش سطح سرمی روی، ویتامین C، ویتامین B12 و کلسیم در بیماران PHN را نسبت به گروه کنترل نشان دادند، به طوری که کمبود ویتامین C، روی و کلسیم به‌عنوان ریسک فاکتورهای PHN در نظر گرفته شدند. شیوع کمبود توأم ویتامین C و روی در بیماران PHN کمابیش حدود ۵۸٪ گزارش شد.<sup>۲۴، ۲۲</sup> جالب توجه است که میزان شیوع کمبود روی و ویتامین C در افراد سالمند مبتلا به PHN نسبت به افراد سالم کمابیش سه برابر بیشتر بوده است.<sup>۴۷</sup> این فرضیه مطرح شد که در بیماران PHN با کمبود ریزمغذی‌ها عملکرد سیستم ایمنی برای مقابله با ویروس ضعیف می‌باشد. بنابراین، با تکثیر ویروس در گانگلیون‌های ریشه خلفی-نورونی و ایجاد التهاب نورون‌ها باعث گانگلیونیت دردناک و مزمن شده که این می‌تواند منجر به PHN برای مدت طولانی شود.<sup>۲۴-۲۲، ۴۹، ۵۱، ۵۲، ۵۳</sup> پس به دلیل ارتباط کمبود ریزمغذی‌ها با کاهش ایمنی سلولی و عملکرد سیستم ایمنی، در مطالعات اخیر کمبود ریزمغذی‌ها را به‌عنوان ریسک فاکتورهایی برای زوستر و PHN نشان دادند.<sup>۲۵-۲۲، ۵۶، ۴۹-۵۸</sup> در نظر گرفتن مکمل‌های ریزمغذی به‌ویژه در افراد مسن به منظور کاهش سطح استرس‌اکسیداتیو و افزایش عملکرد سیستم ایمنی برای کاهش ریسک زوستر، و یا پس از بروز زوستر همراه با درمان‌های روتین پزشکی ممکن است به‌طور موثری بر روند بیماری و کاهش ریسک PHN موثر باشد. برای تایید این رابطه مطالعات بیشتری ضروری می‌باشد.

اگرچه تشخیص بیماری به‌طور قطع مشخص است، ولی درمان برای تمام بیماران مؤثر نمی‌باشد. به‌تازگی پیشنهادی مطرح شده است که بهترین روش برای مقابله با مشکلات زوستر اقدامات پیشگیری‌کننده است که واکسن زوستر می‌تواند نقش مهمی را ایفا کند.<sup>۵۹</sup> از طرفی، مطالعات پیشین نشان دادند که آنتی‌اکسیدان‌ها نقش مهمی در پاسخ ایمنی به واکسن دارند.<sup>۶۱، ۶۰</sup>

یکی از روش مقابله با مشکلات زوستر، اقدامات پیشگیرانه‌کننده توسط واکسن‌های زوستر می‌باشد.<sup>۵۹</sup> به دلیل اینکه Zostavax یک واکسن حاوی ویروس زنده ضعیف‌شده می‌باشد منع مصرف زیادی دارد و فقط در افراد ۶۰ سال به بالا که دارای سیستم ایمنی نرمال می‌باشند توصیه می‌شود. نتایج مطالعات نشان دادند، این واکسن در جلوگیری از زوستر برای گروه سنی ۶۹-۵۰ سال موثر است ولی در

زمان مشاهده شده است. وضعیت ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدانی و استرس‌اکسیداتیو بر عملکرد سیستم ایمنی تاثیر دارد. استفاده از ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدانی همراه با واکسیناسیون زوستر می‌تواند باعث افزایش عملکرد سیستم ایمنی شود و ریسک زوستر و نورالژی پس از هرپس را کاهش دهد. همچنین ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدانی اثرات چشمگیری در درمان درد زوستر حاد و نورالژی پس از هرپس دارند.

می‌باشد.<sup>۶۰،۶۱</sup> در مواجهه با کمبود ریزمغذی‌ها که در افراد سالمند<sup>۶۲</sup> و بیماران زوستر و PHN<sup>۶۳-۶۴</sup> مشاهده شده، به نظر می‌رسد مداخله ایمنولوژیک تغذیه‌ای به‌عنوان یک ادجوانت با افزایش پاسخ ایمنی باعث افزایش اثربخشی واکسن زوستر شود.<sup>۶۱،۶۰</sup> برای تعامل بیولوژیکی بین واکسیناسیون زوستر و تغذیه مطالعات بیشتری نیاز می‌باشد. در سال‌های اخیر افزایش روند میزان بروز زوستر در طول

## References

- Schmader K. Herpes Zoster. *Clin Geriatr Med* 2016;32(3):539-53.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004;62(9):1545-51.
- Harpaz RI, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-5):1-30; quiz CE2-4.
- Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911.
- Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2017;4(Suppl 1):S313-S314.
- Marin M, Harpaz R, Zhang J, Wollan PC, Bialek SR, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster among adults. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(3):ofw119.
- Kawai K, Yawn BP, Wollan P, Harpaz R. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):221-6.
- Varghese L, Standaert B, Olivieri A, Curran D; The temporal impact of aging on the burden of herpes zoster. *BMC Geriatr* 2017;17(1):30.
- Schroder C, Enders D, Schink T, Riedel O. Incidence of herpes zoster amongst adults varies by severity of immunosuppression. *J Infect* 2017;75(3):207-15.
- Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis* 2015;15(1):502.
- Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4(6):e004833.
- Nasiri S, Malekzad F, Fotouhi H, AbAzar B. Epidemiology of skin disease in elderly patients hospitalized in Lohman Hakim Hospital, 1991-96. *Pejouhandeh* 2001;22(6):203-05. [Persian]
- Leung J, Harpaz R, Molinari NA, Jumaan A, Zhou F. Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):332-40.
- Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. *Ann Intern Med* 2013;159(11):739-45.
- Chao DY, Chien YZ, Yeh YP, Hsu PS, Lian IB; The incidence of varicella and herpes zoster in Taiwan during a period of increasing varicella vaccine coverage, 2000-2008. *Epidemiol Infect* 2012;140(6):1131-40.
- Toyama N, Shiraki K; Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009;81(12):2053-8.
- MacIntyre R, Stein A, Harrison C, Britt H, Mahimbo A, Cunningham A. Increasing trends of herpes zoster in australia. *PLoS One* 2015;10(4):e0125025.
- Tseng HF, Chi M, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. *J Infect Dis* 2012;206(2):190-6.
- Weitzman D, Shavit O, Stein M, Cohen R, Chodick G, Shalev V. A population based study of the epidemiology of herpes zoster and its complications. *J Infect* 2013;67(5):463-9.
- Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St. Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc* 2011;86(2):88-93.
- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004;4(1):26-33.
- Chen JY, Chang CY, Feng PH, Chu CC, So EC, Hu ML. Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain* 2009;25(7):562-9.
- Chen JY, Chang CY, Lin YS, Hu ML. Nutritional factors in herpes zoster, postherpetic neuralgia, and zoster vaccination. *Popul Health Manag* 2012;15(6):391-7.
- Chen JY, Chu CC, Lin YS, So EC, Shieh JP, Hu ML. Nutrient deficiencies as a risk factor in Taiwanese patients with postherpetic neuralgia. *Br J Nutr* 2011;106(5):700-7.
- Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Micronutrient intake and the risk of herpes zoster: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):307-14.
- Engering A, Hogerwerf L, Slingenbergh J. Pathogen-host-environment interplay and disease emergence. *Emerg Microbes Infect* 2013;2(2):e5.
- Lindahl JF, Grace D. The consequences of human actions on risks for infectious diseases: a review. *Infect Ecol Epidemiol* 2015;5.
- Schmidt-Chanasit J, Sauerbrei A. Evolution and world-wide distribution of varicella-zoster virus clades. *Infect Genet Evol* 2011;11(1):1-10.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352(22):2271-84.
- Cho JW, Shin DH, Lee KS. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster in Korea. *J Dermatol Sci* 2007;45(3):213-5.
- Haanpaa M, Nurmikko T, Hurme M. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. *Scand J Infect Dis* 2002;34(2):112-4.
- Crosslin DR, Carrell DS, Burt A, Kim DS, Underwood JG, Hanna DS, et al. Genetic variation in the HLA region is associated with susceptibility to herpes zoster. *Genes and Immunity* 2015;16(1):1-7.
- Levinson RT, Hulgán T, Kalams SA, Fessel JP, Samuels DC. Mitochondrial haplogroups as a risk factor for herpes zoster. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(4):ofw184.
- Kwon HJ, Bang DW, Kim EN, Wi C-I, Yawn BP, Wollan PC, et al. Asthma as a risk factor for zoster in adults: A population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1406-12.
- Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic

- neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med* 2013;10(4):e1001420.
36. Liu B, Heywood AE, Reekie J, Banks E, Kaldor JM, McIntyre P, et al. Risk factors for herpes zoster in a large cohort of unvaccinated older adults: a prospective cohort study. *Epidemiol Infect* 2015;143(13):2871-81.
  37. Grunning K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, et al. Immunogenicity and safety of the HZ/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adults previously vaccinated with a live attenuated herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2017;216(11):1343-51.
  38. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE): recombinant zoster vaccine (RZV) and herpes zoster live-attenuated vaccine (ZVL). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Advisory Committee on Immunization Practices; 2017.
  39. Antoniou T, Zheng H, Singh S, Juurlink DN, Mamdani MM, Gomes T. Statins and the risk of herpes zoster: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):350-6.
  40. Chen HH, Lin CL, Yeh CJ, Yeh SY, Kao CH; Statins can increase the risk of herpes zoster infection in Asia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(7):1451-8.
  41. Matthews A, Turkson M, Forbes H, Langan SM, Smeeth L, Bhaskaran K; Statin use and the risk of herpes zoster: a nested case-control study using primary care data from the U.K. Clinical Research Practice Datalink. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1183-94.
  42. Hirbod-Mobarakeh A, Mahmoudi M, Rezaei N. Nutrition, Immunity, and Aging. In: Massoud A, Rezaei N, editors. *Immunology of Aging*. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. P. 263-84.
  43. Pae M, Meydani SN, Wu D. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging Dis* 2011;3(1):91-129.
  44. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008;4(2):89-96.
  45. Portugal M, Barak V, Ginsburg I, Kohen R. Interplay among oxidants, antioxidants, and cytokines in skin disorders: present status and future considerations. *Biomed Pharmacother* 2007;61(7):412-22.
  46. Rafnisson SB, Dilis V, Trichopoulos A. Antioxidant nutrients and age-related cognitive decline: a systematic review of population-based cohort studies. *Eur J Nutr* 2013;52(6):1553-67.
  47. Chandra RK. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S73-6.
  48. Lesourd B. Nutritional factors and immunological ageing. *Proc Nutr Soc* 2006;65(3):319-25.
  49. Byun SH, Jeon Y. Administration of Vitamin C in a Patient with Herpes Zoster - A case report. *Korean J Pain* 2011;24(2):108-11.
  50. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 1:S1-26.
  51. Schencking M, Sandholzer H, Frese T. Intravenous administration of vitamin C in the treatment of herpetic neuralgia: two case reports. *Med Sci Monit* 2010;16(5):CS58-61.
  52. Schencking M, Vollbracht C, Weiss G, Lebert J, Biller A, Goyvaerts B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of shingles: results of a multicenter prospective cohort study. *Med Sci Monit* 2012;18(4):CR215-24.
  53. Khazan M, Hedayati M, Robati RM, Riahi SM, Nasiri S. Impaired oxidative status as a potential predictor in clinical manifestations of herpes zoster. *J Med Virol* 2018.
  54. Nasiri S, Hedayati M, Riahi S, Robati R, Khazan M. Elevated serum nitric oxide and hydrogen peroxide levels as potential valuable predictors of herpes zoster. *Asian Pac J Trop Med* 2018;11(6):381-86.
  55. Khazan M, Robati RM, Riahi SM, Nasiri S, Hedayati M. Measurement of melatonin, indole-dioxygenase, IL-6, IL-18, ferritin, CRP, and total homocysteine levels during herpes zoster. *J Clin Virol* 2019 Apr 12.
  56. Chen JY, Chu CC, So EC, Hsing CH, Hu ML. Treatment of postherpetic neuralgia with intravenous administration of vitamin C. *Anesth Analg* 2006;103(6):1616-7.
  57. Zureick M. Therapy of herpes and herpes zoster with intravenous vitamin C. *J Prat Rev Gen Clin Ther* 1950;64(48):586.
  58. Kim MS, Kim DJ, Na CH, Shin BS. A study of intravenous administration of vitamin C in the treatment of acute herpetic pain and postherpetic neuralgia. *Ann Dermatol* 2016;28(6):677-83.
  59. Williams VF, Stahlman S, Ying S. Herpes zoster, active component, U.S. Armed Forces, 2000-2016. *MSSMR* 2018;25(3):19-27.
  60. Raiten DJ, Sakr Ashour FA, Ross AC, Meydani SN, Dawson HD, Stephensen CB, et al. Inflammation and nutritional science for programs/policies and interpretation of research evidence (INSPIRE). *J Nutr* 2015;145(5):1039S-1108S.
  61. Mwanza-Lisulo M, Kelly P. Potential for use of retinoic acid as an oral vaccine adjuvant. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370(1671):pii: 20140145.
  62. James SF, Chahine EB, Sucher AJ, Hanna C. Shingrix: the new adjuvanted recombinant herpes zoster vaccine. *Ann Pharmacother* 2018;52(7):673-680.
  63. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapeliere P, Vassilev V, Ledent E, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis* 2012;206(8):1280-90.
  64. Levin M, Oxman M, Zhang J, Johnson G, Stanley H, Hayward A, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2008;197(6):825-35.
  65. Hamza SA, Mousa SM, Taha SE, Adel LA, Samaha HE, Hussein DA. Immune response of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccinated elderly and its relation to frailty indices, nutritional status, and serum zinc levels. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(2):223-9.

## Incidence, risk factors and prevention of herpes zoster: *review article*

Soheila Nasiri M.D.<sup>1</sup>  
Reza Mahmoud Robati M.D.<sup>1</sup>  
Mehdi Hedayati Ph.D.<sup>2</sup>  
Marjan Khazan Ph.D.<sup>1\*</sup>

1- Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Skin Research Center, Shohada-E-Tajrish Hospital, Shahr-dari St., Tajrish Sq., Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 22741507-10  
E-mail: marjan\_khazan@yahoo.com

### Abstract

Received: 17 Nov. 2018 Revised: 24 Nov. 2018 Accepted: 09 Apr. 2019 Available online: 19 Apr. 2019

Herpes zoster (Shingles; Zona) is an acute infectious skin disease that is caused by the reactivation of varicella zoster virus (VZV). After the initial infection (chickenpox) or vaccination, the virus remains inactive or latent in the dorsal root ganglia (DRG); when decreasing cell mediated immunity (CMI) occurs, the virus is reactivated from a latent phase to a lytic phase and frequently replicated in the dorsal ganglion cells then move to the sensory nerves into the skin and causes herpes zoster, which is typically characterized by painful neuralgia and unilateral dermatomal vesicular rash that normally lasts 3 to 5 weeks. The most common complication of herpes zoster is chronic pain owing to postherpetic neuralgia (PHN), which is estimated to occur in approximately 20% of the people aged 50 and over. Although herpes zoster is rarely fatal, the pain related to the acute phase of herpes zoster and subsequent PHN can cause psychological distress, physical disability, impaired sleep and consequently negatively affect the quality of life that can be significantly reduced by all of these occurrences. Due to increasing trend in the incidence of herpes zoster and increasing older people population, it will be expected that herpes zoster and subsequent PHN cause a significant economic burden to the healthcare system, the government, and families along with reducing the quality of life. The average lifetime risk of herpes zoster is estimated to be approximately 30% in developing countries. Although the risk of herpes zoster significantly increases with increasing age and diminished immune system function, any factor impacting on VZV-specific humoral and cellular immune responses may affect the risk of herpes zoster. This paper is provided an overview of the incidence and potential risk factors of herpes zoster with emphasis on the role of micronutrients and their deficiencies in the impaired immune system function. Also, the common method for prevention by zoster vaccine and the role of micronutrients in the efficacy of vaccination are shown.

**Keywords:** antioxidants, herpes zoster, incidence, micronutrients, risk factors, vaccines.