

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Herpes Simpleks Ensefaliti: 39 Olgunun Değerlendirilmesi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uluhan Sili

Danışman: Prof. Dr. Ali Mert

İstanbul - 2010

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Ali Mert'e projenin tasarlanmasından yazımına kadar, mesai içi-dışı demeden, planlama sırasında diğer merkezlerle iletişimi bizzat ve ivedilikle kurarak, yazım sırasında her cümlemin üzerinde tek tek durarak verdiği tüm emekler için teşekkürü bir borç bilirim. Titizlikle pragmatizm arasındaki dengenin nasıl kurulacağını bana çok iyi gösterdi.

Doç Dr Reşat Özaras çalışmanın istatistik analizinde çok yardımcı oldu. Diğer hocalarım Prof Dr Neşe Saltoğlu, Prof Dr Fehmi Tabak ve Prof Dr Recep Öztürk'e hem katkıları için hem de yetişmemdeki emekleri için çok teşekkür ederim.

CTF Moleküler Mikrobiyoloji, Nöroloji ve Nöroradyoloji bölümlerine, Şişli Etfal EAH Nöroloji bölümüne yardımlarından ötürü teşekkür ederim. Enfeksiyondan Nükhet Arat hasta protokollerinin bulunması ve listelerin hazırlanmasında, Nörolojiden Günay Baykara dosyaların arşivden çıkarılmasında, Nöroradyolojiden Seda Uzun film raporlarının basılmasında ve Şişli Nörolojiden Deniz Çelikel dosyaların bulunmasında çok yardımcı oldular.

Ali hoca bana nasıl bir tez yapmak istediğimi sorduğunda tereddütsüz viruslerle ilgili klinik bir çalışma demiştim. Doktora projemde "*from bench to bedside*" tipi viral immunoloji üzerine bir konuda çalışmışım. Uzmanlık eğitimine virolojinin klinik yanını görmek istediğimden başladım. Bu tez sayesinde virolojiyle ilgili klinik bir çalışmanın nasıl yapılacağı konusunda tecrübem oldu. İleride kliniğe uyarlanabilecek viral immunoloji üzerine tanı ve tedavi metodlarını geliştirme amaçlı özgün projelerde çalışmak istiyorum.

Son olarak asistan arkadaşlarıma tez zamanı bana verdikleri destek için çok teşekkür ederim. Onların yardımı olmadan tezi zamanında bitirmek mümkün olmazdı.

Dr. Uluhan Sili

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ ve AMAÇ	5
HASTALAR ve YÖNTEM	6
BULGULAR	10
TARTIŞMA	20
KAYNAKLAR	28

ÖZET

Giriş ve Amaç: HSV-1 en sık sporadik ensefalit nedenidir. Latent virüsün reaktivasyonu sonucu gelişmektedir. Özellikle temporal loblarda hemorajik nekroza neden olur. BOS'da HSV-DNA'sının PCR ile saptanması ve MRG ile temporal loblardaki tutulumun gösterilmesi kesin tanıyı koydurur. Asiklovirle tedavi, mortalite ve sekel oranlarını ciddi oranda düşürmektedir. Biz bu çalışmada merkezimiz ve çeşitli merkezlerdeki kesin herpes simpleks ensefaliti (**HSE**) olgularını bir araya getirip klinik özelliklerini, tanı, tedavi ve prognozlarını belirlemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimiz ve çeşitli merkezlerde 10 sene geriye doğru tarayarak kesin HSE tanılı (ensefalitle uyumlu klinik + MRG'de tutulum ve/veya BOS'ta pozitif HSV-DNA) hastalar belirlendi. Klinik özellikleri dosyalarından kaydedildi. Son durumları telefonla öğrenildi. Prognozlarını etkileyen bağımlı ve bağımsız değişkenler standart istatistik metodlar ile saptandı.

Bulgular: Toplam 39 hastaya ulaşıldı. En sık klinik belirtiler arasında baş ağrısı (%88), ateş (%84) ve bilinç bulanıklığı (%70) vardı. BOS'ta PCR pozitifliği %60 iken MRG'de tutulum %92 oranında saptandı. Çoğu hastaya tedavi kliniğinin ilk 4 günü içinde başlanmış ve ≥ 14 gün verilmişti. Olguların %13'ü mortalite, %72'si sekel ve %15'i tam iyileşme ile sonuçlanmıştı. Prognozla ilişkili bağımsız faktörler irdelendiğinde ana yakınma ile tedavi arasındaki süre ve başvurudaki yüksek nabız düzeyi saptandı.

Sonuç: HSE asiklovir ile etkin tedavi edilebilmesine karşın, günümüzde hâlâ ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalarımızın $\sim 2/3$ 'ü iyi prognozla (tam iyileşme veya hafif/orta

morbidite) sonuçlanmıştır. Bu oran son 25 senede yayınlanan çalışmalara benzerdir ve önemli bir değişiklik göstermemiştir. Prognozu etkileyen ana faktör hastalıkla ilgili ilk belirti ile tedavi başlangıcı arasındaki sürenin uzamasıdır. Bu gecikmeyi irdelenecek prospektif bir çalışmaya gereksinim vardır. Çalışmamız HSE'nin tanı ve tedavisinde erken davranmanın ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Günlük hekimlik pratiğinde ana (başvurdurucu) yakınması baş ağrısı ve ateş olan bir hastada eşlik eden başka klinik belirti ve bulgular olmasa da (bilic değişikliği gibi) aklımıza bir MSS enfeksiyonu (ensefalit ve menenjit gibi) gelmelidir ve hızla bir merkeze gönderilmelidir.

Anahtar kelimeler: Herpes simpleks virüsü, viral ensefalit

SUMMARY

Introduction: HSV-1 is the most common cause of sporadic encephalitis. Reactivation of the latent virus leads to disease. Hemorrhagic necrosis is observed especially in temporal lobes. Detection of HSV-DNA in CSF by PCR and of temporal lobe involvement by MRI are required to confirm the diagnosis. Acyclovir treatment limits morbidity and mortality due to this disease considerably. Our aim was to determine clinical characteristics and prognosis of herpes simplex encephalitis (**HSE**) cases seen in our and collaborating clinics.

Method: We retrospectively searched the archives for the last 10 years to include patients with confirmed HSE diagnosis, i.e. clinical presentation compatible with encephalitis and involvement in MRI or positive HSV-DNA in CSF. Clinical details were noted from patient files. Patients' last condition was learnt by phone. Dependent and independent risk factors affecting prognosis were determined by using standard statistical methods.

Results: A total of 39 patients were reached. Most common presenting symptoms were headache (88%), fever (84%) and changes in mental status (70%). HSV-DNA detected by PCR was positive in 60% of patients while involvement in brain was detectable by MRI in 92%. Most patients were started treatment within four days of their clinic and received ≥ 14 days of treatment. Mortality rate was 13%, while 72% of patients remained with sequela. Complete recovery was observed in only 15% of patients. Two independent risk factors associated with prognosis were determined: interval between main complaint and treatment and, pulse rate at presentation.

Conclusion: HSE still causes considerable morbidity and mortality despite the availability of an effective treatment with acyclovir. In our clinical series, ~ 2/3 of the patients recovered with good prognosis, i.e. complete recovery or mild/moderate morbidity. This rate is similar to other clinical series published on HSE within the last 25 years and has not changed much. It appears that the most important factor that affects the prognosis is the delay between emergence of initial complaint and start of treatment. A prospective trial investigating reasons of this delay seems necessary. Our results emphasize the importance of early diagnosis and prompt treatment of HSE. In our daily practice, a patient presenting with headache and fever as main complaints, with or without mental status changes, should raise the suspicion of a CNS infection such as meningitis or encephalitis and should be referred to a center without delay.

Key words: Herpes simplex virus, viral encephalitis

GİRİŞ ve AMAÇ

Herpes simpleks ensefaliti (**HSE**) küresel ölçekte en sık rastlanılan sporadik nekrotizan ensefalittir. İnsidansının yılda milyonda ~2 olduğu tahmin edilmektedir. Erişkinlerde patogeneze genellikle latent HSV-1'in reaktivasyonu sorumludur. Mental durum değişikliği, baş ağrısı ve fokal nörolojik bulgular çoğunlukla akut gelişir (<1 hafta). Genelde tek taraflı temporal lob tutulumu tipiktir; bu tutulumu en iyi gösteren radyolojik yöntem MRG'dir. BOS'da 1990'ların başından itibaren PCR ile HSV-1 DNA'nın saptanmaya başlaması altın standart tanı yöntemi olmuştur (duyarlılığı >%90, özgüllük %100). Böylece daha erken ve doğru tanı konulmaya başlanmıştır. Tanı ve tedavide gecikme prognozu belirleyen ana faktördür. Tedavisiz olgularda mortalite (~%70) ve sekel (~%50) oranları yüksektir. Bu hastalıkta asiklovir kullanılmasıyla (~1985'lerden sonra) mortalite (~%25) ve sekel (~%30) oranlarında ciddi düşmeler görülmüştür.¹⁻⁴

Yapılan ulusal (kişisel görüşmeler dâhil) ve uluslararası (Medline 1966-Temmuz 2010) literatür taramasında ülkemizden bildirilmiş HSE klinik serisine rastlayamadık. Çok merkezli ve geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada, son 10 yıllık sürede izlenen HSE olgularının klinik özellikleri, tanı, tedavi ve prognozlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hastanemizde ve çeşitli merkezlerde (**Tablo 1**) 2001 – 2010 tarihleri arasında HSE tanısı konulan 39 erişkin (≥ 18 yaş) hasta incelendi. Tüm olguların klinik dosyalarına ulaşıldı ve önceden hazırlanan HSE çalışma formuna (**Tablo 2**) bilgiler aktarıldı. HSV-1 ensefaliti tanısı için ensefalit kliniği olup MRG’de uyumlu tutulum ve/veya BOS’ta PCR ile HSV-1 DNA saptanmış olması kaydı arandı.

Tablo 1. Merkezler ve çalışmamıza alınan olgu sayıları

Merkez	Olgu sayısı
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi	22
<i>Nöroloji</i>	12
<i>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji</i>	10
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	12
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi	2
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi	1
Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	1
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	1
TOPLAM	39

Sekel oranlarını belirleyebilmek için taburculuk sonrası en az 6 ayını doldurmuş olan hastalara telefonla ulaşıp son durumları öğrenildi. Sekel düzeyi skorlandı:⁷

- 0 (yok),
- 1 (hafif; eskiye göre daha değişik hissediyor ama epilepsi ilacı kullanmıyor),
- 2 (orta; eski hayatıyla ciddi farklılıklar var veya epilepsi ilacı kullanıyor ama çoğu günlük işini kendi yapabiliyor),
- 3 (ağır; kronik bakım hastası veya ciddi nöropsikiyatrik sorunları var).

Prognozu kötü (ölenler ve ağır sekilliler) ve iyi olanların (diğerleri) klinik ve laboratuvar özellikleri univariyat analizle karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için *Chi-square* testi, sürekli değişkenler için ise *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Anlamlı bulunan değişkenlere *forward stepwise (conditional) binary* lojistik regresyon analizi uygulandı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik analizi için SPSS 16.0 programı kullanıldı. Bu çalışma için hastanemiz etik kurul onayı alınmıştır.

Tablo 2. HSE çalışma formu

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
Herpes Simpleks Ensefaliti (HSE) Çalışma Formu SAYFA - 1 -

Formun doldurulduğu merkez ve dolduran klinisyen:

Formun doldurulduğu tarih:

Ad, soyad, cinsiyet Yatıştaki yaşı		Yatış tarihi	
Doğum yeri, tarihi		Çıkış tarihi	
Mesleği		Ev telefonu	
Protokol no		Cep telefonu	
İzlendiği klinik, arşiv no, senesi		Adres	
Dosyanın bulunduğu yer			

Kısa Öykü			
Başvurudaki ana yakınması nedir ve kaç gündür devam ediyor?			
Bilinç durumundaki ana değişiklik nedir?			
<i>Huyunda değişiklik oldu mu?</i>		<i>Baş ağrısı oldu mu?</i>	
<i>Saçma konuştuğu oldu mu?</i>		<i>Bulantı, kusması oldu mu?</i>	
<i>Bayıldı mı?</i>		<i>Işık rahatsız etti mi?</i>	
<i>Sara nöbeti veya kasılmaları oldu mu?</i>			
Ateş (kaç gündür? biliniyorsa maksimum derece?)			
Hastalıkla ilgili ilk belirti hangisi ve kliniğe başvurmadan kaç gün önce başlamış?			
Herpes labialis (uçuk) hikayesi			
Alta yatan başka hastalık var mı?			
Öykü ile ilgili önemli bulduğunuz diğer bilgiler			

Fizik Muayene	
Genel durumu, bilinci, kooperasyonu	
Vital bulgular <i>Ateş, Nb, TA, DSS</i>	
Sistem muayeneleri <i>özelliik varsa</i>	
<i>Solunum</i>	
<i>Kardiyovasküler</i>	
<i>Gastrointestinal</i>	
<i>Üriner sistem</i>	
Nörolojik muayene <i>ayrıntılı yazılabilir</i>	
<i>Ense sertliği</i>	
<i>Brudzinski/ Kernig bulgusu</i>	
<i>Epileptik nöbet tipi</i>	
<i>Fokal merkezi sinir sistemi (MSS) bulgusu</i>	

Hastanın ismi:

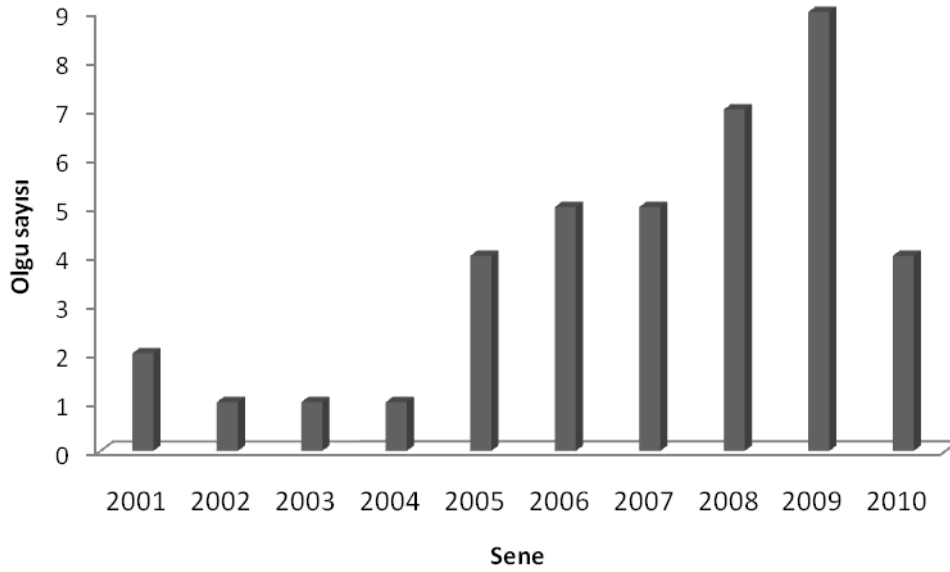
Laboratuvar (hastanın kliniğe başvurduğundaki ilk değerleri)	
Lökosit sayısı ve formülü	BOS PZR HSV tip I veya II=
CRP	EEG
Sedimentasyon	
Na ⁺	Kranyal Görüntüleme BT MR (tutulunun ayrıntılı yazılması) Birden fazla çekildiyse ek bir sayfada bulgular yazılabilir
BOS	
Renk	
Basınç (açılış, kapanış)	
Hücre sayısı ve tipi	
Glukoz (mg/dL)	
Eş zamanlı kan glukozu (mg/dL)	
Protein (mg/dL)	
Diğer	

Klinik İzlem	
Tedavi	
Asiklovir dozu ve süresi	Hastanın kilosu:
Kliniğin kaçınıcı gününde asiklovir bağlandı	İlk belirtiye göre kaçınıcı günde: Ana yakınmaya göre kaçınıcı günde:
Klinik yanıt süresi (belirtilerde düzelme?)	
Sonuç (taburculuk sırasında ve 6 aylık izlemde) Cerrahpaşa tarafından hastalara telefonda ulaşılmaya çalışılabilir	
Morbidite (nörolojik seke?)	
Mortalite	
Nüks var mı?	

İletişim için: Dr. Uluhan Sili (0505 746 5265)
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
tel: 0212 414 3000—22302, 21688
e-posta: uluhan@hotmail.com

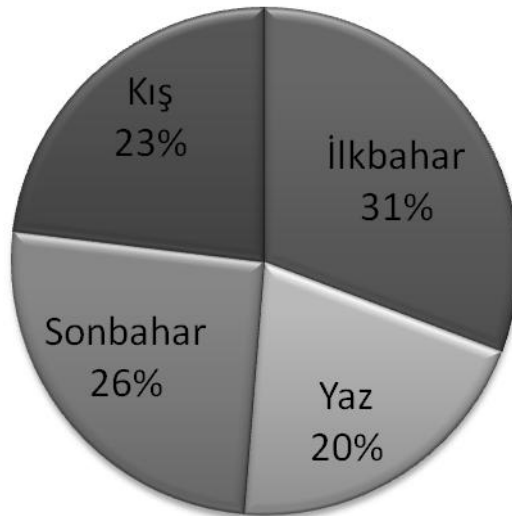
BULGULAR

Hastalar: HSE'li 39 hasta (16 kadın, 23 erkek, ortalama yaş: 43, yaş aralığı: 18 – 83) incelendi. Olguların tümünde ensefalit kliniği ve ensefalitle uyumlu MRG bulgusu ve/veya BOS'ta PCR ile saptanmış HSV-1 DNA pozitifliği vardı. Olgu sayılarının son beş senede daha çok olduğu gözlemlendi (**Şekil 1**). Bu artışın arşiv sistemlerindeki düzelmeye bağlı olduğu düşünüldü.



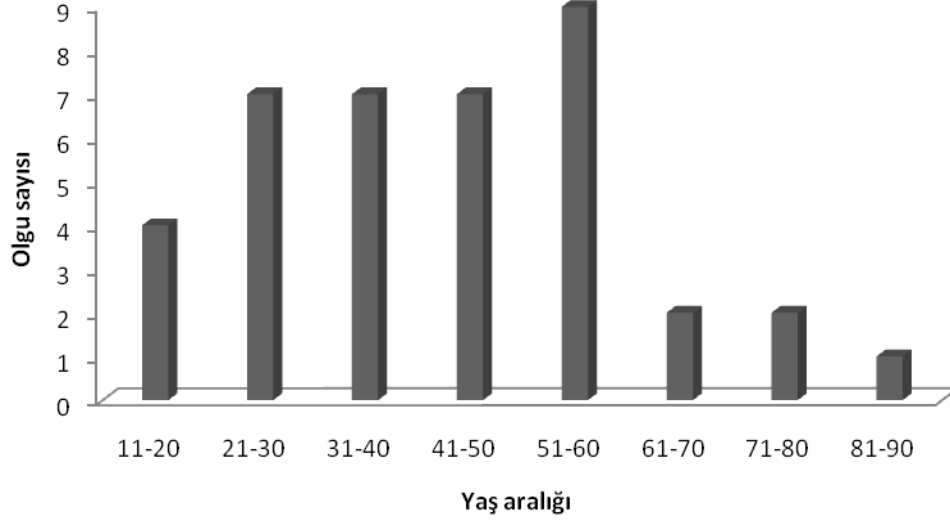
Şekil 1. Olguların senelere göre dağılımı (9.2001 – 3.2010)

Olguların mevsimlere yaklaşık eşit dağıldığı gözlemlendi (**Şekil 2**).



Şekil 2. Olguların mevsimlere göre dağılımı

Yaşa göre dağılıma bakıldığında hastaların daha çok 3 – 6. dekadlar arasında yoğunlaştığı görüldü (**Şekil 3**).



Şekil 3. Olguların yaşa göre dağılımı

Klinik özellikler: Hastalarda en sık rastlanılan belirtileri arasında sıklık sırasıyla baş ağrısı, ateş ve bilinç bulanıklığı vardı (**Tablo 3**).

Tablo 3: Olguların başvurudaki klinik belirtileri

Belirti	n/N	%
Baş ağrısı	28/32	88
Ateş	32/38	84
Bilinç bulanıklığı	24/34	70
Bulantı	19/31	61
Nöbet	21/35	60
Bilinç kaybı	23/38	60
Davranış bozukluğu	21/35	60
Konuşma bozukluğu	19/33	58
Taraf seçen güçsüzlük	5 hasta	
Görme bozukluğu	2 hastada	

Hastaların tümü acil servis girişliydi. Acile başvuru öncesi hastalık seyri irdelendi. Bu nedenle dosyalarda belirtildiği kadarıyla hastalıkla ilgili ilk belirti ve acile başvuru gerektiren ana yakınmanın ne olduğu ve kaç gündür devam ettiği kaydedildi. Hastaları acile getiren ana yakınma sırasıyla nöbet (%60), bilinç bulanıklığı (%16) ve davranış bozukluğu (%11) iken hastalıkla ilgili ilk belirti baş ağrısı (%51), ateş (%20) ve nöbet (%11) olarak belirlendi.

Başvuru öncesi belirtilerin süresine baktığımızda; ilk belirtinin 5.5 ± 5.9 (1 – 30) gündür, acile başvururan ana yakınmanın ise 3.8 ± 2.9 (1 – 10) gündür devam ettiğini saptadık. İlk başvuruda hastaların ~ %25’inde ateş ve %11’inde bilinç düzeyi normaldi (**Tablo 4**). Meningeal irritasyon bulguları hastaların %35’inde saptanırken, %51’inde fokal MSS bulgusu mevcuttu.

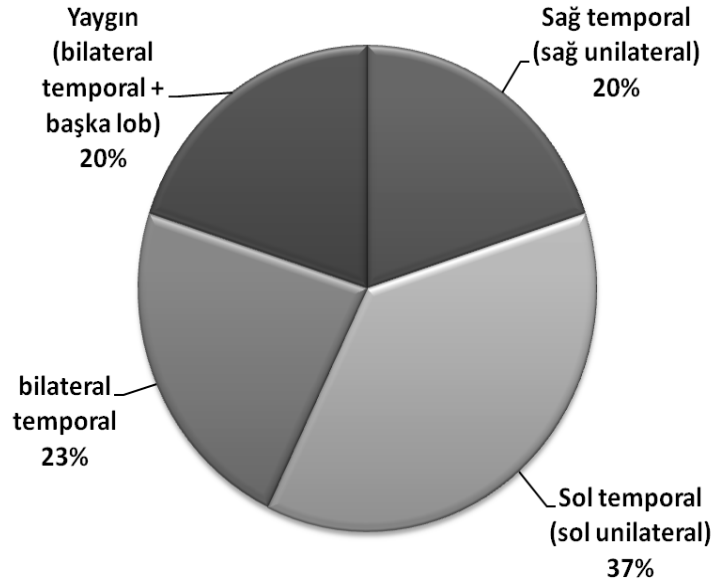
Tablo 4. Olguların başvurudaki fizik muayene bulguları

Bulgu	Değer
	<i>ort±SD (aralık)</i>
Ateş	38.2 ± 1.2 (36 – 40)
Nabız	85.8 ± 12.8 (60 – 120)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	131.8 ± 30.2 (90 – 230)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78.3 ± 12.9 (50 – 110)
Bilinç düzeyi (N:38)	<i>n (%)</i>
<i>Normal</i>	4 (11)
<i>Konfüze</i>	8 (21)
<i>Deliryum</i>	11 (29)
<i>Somnolan</i>	7 (18)
<i>Stupor</i>	8 (21)
	<i>n/N (%)</i>
Meningeal irritasyon bulgusu	13/37 (35)
Fokal MSS bulgusu	19/37 (51)

Laboratuvar bulguları (Tablo 5): Hastaların %58’inde lökositoz ($>11000/\text{mm}^3$), %45’inde nötrofili ($>7500/\text{mm}^3$) ve %39’unda hiponatremi (Na <135 meq/mL) saptandı. BOS’da lenfositik pleositoza %78, hipoglikorasi’ye %55 ve protein yüksekliğine (>45 mg/dl) de %76 oranında rastlanıldı. Olguların %9’unde BOS’da hücre görülmedi.

Tablo 5. Olguların başvurudaki laboratuvar değerleri

Değer	Ort.±SD	Aralık
Lökosit ($/\text{mm}^3$)	10415 ± 2960	6600 – 18000
Nötrofil ($/\text{mm}^3$)	7644 ± 2813	3894 – 15523
Lenfosit ($/\text{mm}^3$)	1650 ± 659	579 – 3045
Monosit ($/\text{mm}^3$)	946 ± 593	218 – 3026
CRP (kat artış)	4.1 ± 7.2	N – 40
Sedimentasyon (mm/saat)	25.2 ± 6.2	3 – 61
Na (meq/L)	134.2 ± 6.2	120 – 145



Şekil 4. MR tutulum paternleri

PCR ve MRG pozitifliği ile ilişkili faktörler (Tablo 8): Hastaların %90'ında PCR istenmesine karşın yalnız %60'ında HSV-DNA pozitifiti. Testin kliniğin erken evrelerinde yapılmasının bunun nedeni olabileceği düşünüldü. Bunu saptamak için PCR sonucu ile kliniğin kaçınıcı günü LP'nun yapıldığı karşılaştırıldı (**Tablo 8**).

Tablo 8. PCR pozitifliği ile ilişkili faktörler

LP'nun kaçınıcı gün yapıldığı	PCR (+) ort.±SD	PCR (-) ort.±SD	<i>p</i>
Ana yakınmaya göre	4.62±2.97	2.36±1.65	0.007
İlk belirtiyeye göre	6.33±6.43	4.57±5.45	0.408

PCR negatif olgularda LP'nun ana yakınmaya göre ortalama 2 gün daha erken yapıldığı saptandı. Benzer bir ilişki MRG pozitifliği için de bulundu (**Tablo 9**).

Tablo 9. MRG bulgusu ile ilişkili faktörler

LP'nun kaçınıcı gün yapıldığı	MRG (+) ort.±SD	MRG (-) ort.±SD	<i>p</i>
Ana yakınmaya göre	3.94±2.92	1.67±0.58	0.002
İlk belirtiyeye göre	5.72±6.06	2.67±0.58	0.01

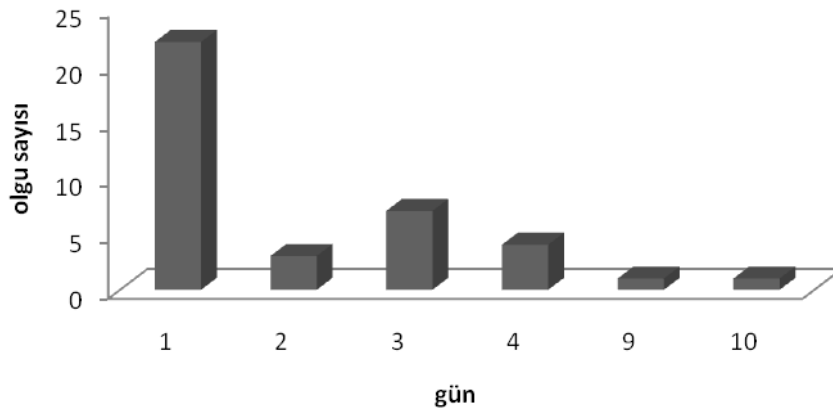
MRG'nin ortalama 2 gün daha erken yapılmasıyla beyin tutulumunun negatif olması arasında anlamlı ilişki bulundu.

Tedavi ve Sonuç: Tedavinin hastalık belirtilerine göre kaçınıcı gününde başlandığı irdelendi (**Tablo 10**). Hastaların %94'ünde ana yakınmanın ilk 4 günü içinde (**Şekil 5**), %82'sinde de ilk belirtinin 7 günü içinde (**Şekil 6**) tedaviye başlanmıştır. İki hasta dışında tüm hastalara ≥ 14 gün tedavi verilmiştir.

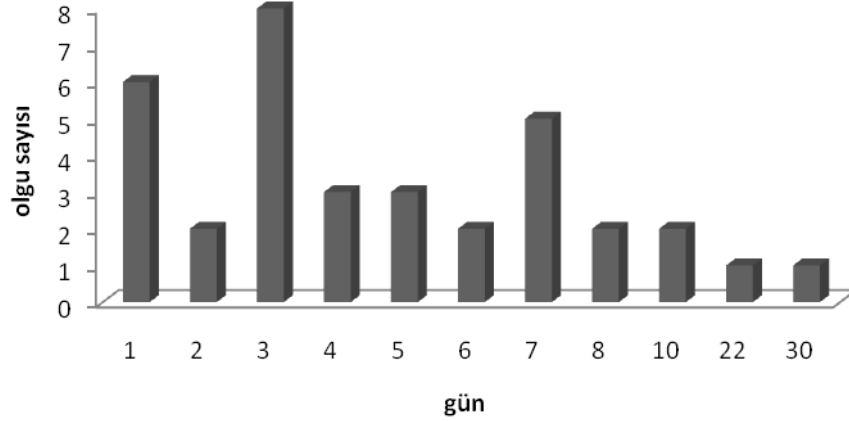
Hastaların %34'ünde asiklovire bağlı nefrotoksisite gelişmiştir. Nefrotoksisite yaşla ilişkili olarak anlamlı artış gösterdi (51.7 ± 19.2 'ye 37.2 ± 13.2 , $p=0.013$). Aksine, tedavi süresiyle nefrotoksisite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 10. Tedavi ile ilgili değerlendirmeler

	<i>n</i>	<i>ort</i> \pm <i>SD</i>	<i>aralık</i>
Tedaviye ana yakınmanın kaçınıcı gününde başlandığı	38	2.2 \pm 2.1	1 – 10
Tedaviye ilk belirtinin kaçınıcı gününde başlandığı	35	5.6 \pm 5.8	1 – 30
Tedavi süresi	36	18.3 \pm 4.6	10 – 30
Tedaviye yanıt görme süresi	32	6.5 \pm 3.9	1 – 16



Şekil 5. Tedaviye ana yakınmanın kaçınıcı gününde başlandığı



Şekil 6. Tedaviye ilk belirtinin kaçınıcı gününde başladığı

Olgulardan 5 (%13)'i tedavi döneminde (1 – 7 gün) ölmüştü. Yaşayan hastaların çoğuna telefonla ulaşıldı. Yakınları ve/veya kendileriyle görüşüldü. Hastalık öncesine göre sekelleri (mental ve fiziksel) olup olmadığı, epilepsi ilacı kullanıp kullanmadığı soruldu. Tüm hastaların 6 (%15)'sı tamamen iyileşmişken, %72'sinde sekel saptandı. Sekel şiddeti hastaların çoğunda hafif-orta (günlük hayatlarına devam edebiliyorlar; unutkanlık, disnomi gibi hayatlarını çok etkilemeyecek şiddette nörolojik sekel var, bazıları epilepsi ilacı alıyor ama atakları kontrol altında) iken %21'inde ağır (Klüver-Bucy sendromu, demans gibi) düzeyde olduğu belirlendi. Genel olarak değerlendirildiğinde HSE olgularının çoğunun (%66.7) iyi prognoz ile sonuçlandığı görüldü. (**Tablo 11**).

Tablo 11. Sekel (morbidite) ve prognoz (N:39)

	<i>n</i>	%
Sekel	28	%72
<i>hafif</i>	13	%33
<i>orta</i>	7	%18
<i>ağır</i>	8	%21
Prognoz		
İyi (morbiditesiz + morbidite şiddeti hafif veya orta)	26	66.7
Kötü (mortal + morbidite şiddeti ağır)	13	33.3

Prognozu etkileyen faktörler: Kötü prognoz (mortalite +ağır sekel) ile ilişkili faktörlerin saptanmasında önce univariyat analiz kullanıldı (**Tablo 12 ve 13**). Bu analize göre acile daha geç başvurma, taşikardi, monosit sayısı, tedaviye başlama süresi, ağır bilinç bozukluğu (**Tablo 14**) ve MRG’de tutulum derecesi (**Tablo 15 ve 16**) anlamlı bulundu. Daha sonra lojistik regresyon kullanılarak yapılan multivariyat analizde, ana yakınmayla başvuru arasında geçen süre ve başvurudaki nabız düzeyi kötü prognozu belirleyen bağımsız iki risk faktörü olarak saptandı (**Tablo 17**).

Tablo 12. HSE’li olgularda sürekli değişkenlerin karşılaştırılması

ÖZELLİK	İYİ PROGNOZLU HASTALAR (n=26)	KÖTÜ PROGNOZLU HASTALAR (n=13)	<i>p</i>
Yaş	42±14	44±20	0.89
Yatış süresi	21±5.8	23.6±4.8	0.18
Ateşin başlangıcı ile başvuru arasında geçen süre	2.8±1.7	4.2±3.1	0.27
Ana yakınma ile başvuru arasında geçen süre	2.6±1.7	6.3±3.2	0.002
İlk belirti ile başvuru arasında geçen süre	4.2±4.3	8.5±8.1	0.027
Aksiller ateş derecesi (°C)	38.1±1.2	38.1±1.1	0.44
Nabız (/dk)	79±9.2	96±11.5	0.0001
Sistolik tansiyon (mmHg)	126±21.8	145±42	0.27
Diastolik tansiyon (mmHg)	77.3±11.6	80.1±16	0.64
Lökosit (/mm ³)	10326±2862	10621±3326	0.85
Nötrofil (/mm ³)	7568±2824	7832±2948	0.79
Lenfosit (/mm ³)	1681±695	1587±616	0.68
Monosit (/mm³)	740±324	1383±804	0.023
CRP (kat artış)	4.3±8.2	3.5±3.8	0.97
Sedimentasyon (mm/saat)	21.8±13.1	33.7±20	0.1
Na (meq/L)	134±6	134±6	0.79
BOS			
Lökosit (/mm ³)	129±192	213±181	0.17
Eritrosit (/mm ³)	113±217	14±12	0.48
Glukoz (mg/dL)	69±15	70±18	0.85
% BOS glukoz/ kan glukoz	57±11	62±11	0.29
Protein (mg/dL)	74.5±46	93.1±64.5	0.49

Ana yakınma ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre	1.7±1	3.3±3.1	0.08
İlk belirti ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre	4.4±4.2	8.6±8.1	0.027
Tedavi süresi	18.2±5	18.5±3.3	0.57
Tedaviye yanıt süresi	6.2±3.9	7.8±4.4	0.34

Tablo 13. HSE’li olgularda kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

ÖZELLİK	İYİ PROGNOZLU HASTALAR		KÖTÜ PROGNOZLU HASTALAR		p
	n/N	%	n/N	%	
Cinsiyet (erkek)	16/26	62	7/13	54	0.074
Davranış bozukluğu	13/25	52	8/10	80	0.25
Konuşma bozukluğu	12/25	48	7/8	88	0.098
Bilinç kaybı	16/26	62	7/12	58	1
Bilinç bulanıklığı	15/23	65	9/11	82	0.44
Nöbet	16/25	64	5/10	50	0.47
Baş ağrısı	20/23	87	8/9	89	1
Bulantı	14/23	61	5/8	63	1
Ateş	22/26	85	10/12	83	1
Ko-morbidite	6/20	30	6/10	60	0.139
Fokal nörolojik bulgu	14/26	54	5/11	45	0.73
BOS’da lenfositik pleositoz	13/16	81	5/7	71	0.62
BOS’da PCR	14/25	56	7/10	70	0.7
EEG	13/15	87	6/7	86	1
Beyin BT	4/17	24	4/7	57	0.17
Beyin MRG	23/26	88	13/13	100	0.54
Nefrotoksisite	7/25	28	5/10	50	0.26

Tablo 14. Kategorize bilinç düzeyi prognoz ilişkisi

	İyi prognoz, n (%)	Kötü prognoz, n (%)
Hafif bilinç bozukluğu (normal, konfüze, deliryum)	19 (73)	4 (33)
Ağır bilinç bozukluğu (somnia, stupor)	7 (27)	8 (67)
TOPLAM	26	12
<i>Fisher’s exact test</i>	0.033	

Tablo 15. Kranyal MRG'deki tutulum yaygınlığı ile prognoz ilişkisi

	İyi prognoz, n (%)	Kötü prognoz, n (%)	p (Fisher's)
Sağ temporal	5 (23)	2 (15)	0.69
Sol temporal	11 (50)	2 (15)	0.07
Bilateral temporal	5 (23)	3 (23)	1
Yaygın	1 (5)	6 (46)	0.006
TOPLAM	22	13	

Tablo 16. Kranyal MRG'de tutulan lob ile prognoz ilişkisi

	İyi prognoz (N:22) n (%)	Kötü prognoz (N:13) n (%)	p (Fisher's)
Sağ temporal	11 (50)	11 (85)	0.07
Sol temporal	16 (73)	11 (85)	0.68
Sağ frontal	1 (5)	6 (46)	0.006
Sol frontal	3 (14)	3 (23)	0.65
Sağ parietal	0 (0)	3 (23)	0.04
Sol parietal	1 (5)	1 (8)	1

Tablo 17. Kötü prognozla ilişkili değişkenlerin multivariyat analizi

	OR	(%95 güven aralığı)	p
Ana yakınma ile başvuru arasında geçen süre	2.9	1.01 – 8.4	0.001
Nabız	1.2	1.01 – 1.6	0.002

TARTIŞMA

HSE küresel ölçekte en sık görülen ölümcül sporadik ensefalittir.² Erişkin yaşta genelde gangliyonlarda latent kalan HSV-1'in reaktive olup beyin parankimini invaze etmesiyle oluşur.¹ Klinik olarak akut başlangıçlıdır; baş ağrısı, ateş, bozulmuş bilinç durumu, nöbet ve fokal nörolojik belirtiler ile karakterizedir.⁵ Etkin tedavinin olmadığı dönemlerde ciddi nörolojik sekel bıraktığından HSE'li hastalara destek tedavisi vermenin etik olup olmadığı tartışmalıydı.⁵ Asiklovirin vidarabine üstünlüğünü gösteren 1984 ve 1986'da yayınlanan iki çalışmayla HSE, tedavi edilebilir bir hâle geldi.^{6,7} HSE'nin yönetimiyle ilgili en önemli nokta tedavinin olabildiğince erken başlatılmasıdır.⁸ IDSA rehberi de ensefalit kuşkulu tüm hastalara ampirik asiklovir verilmesini önermektedir.⁹ Ancak asiklovir tedavisine karşın hâlâ öldürücü olabilen ve yaşayanlarda da ciddi sekeller bırakabilen bir hastalıktır (**Tablo 18**). Hjalmarsson ve ark.'nın tüm İsveç'i kapsayan çalışmasında 1990 – 2001 yılları arasında toplam 236 kesin HSE olgusu saptanmış.¹⁰ Bunların %25'i ölümlü, %62'si sekelle sonuçlanırken sadece %13'ünün tam iyileşebildiği belirlenmiş. HSE'nin tanı ve tedavisinde ciddi yol kat edilmiş olmasına karşın güncel durum idealden çok uzak gözükmektedir.

Bu hastalıkla ilgili çoğu bilginiz yurt dışı çalışmalara dayanmaktadır. Ülkemizden konuyla ilgili tek veya birkaç olguluk klinik seriler yayınlanmıştır.¹¹⁻¹⁶ Bizim bu çalışmayı yapmaktaki amacımız merkezimiz ve ulaşabildiğimiz diğer merkezlerdeki HSE olgularını toplayarak klinik özelliklerini ve prognozu etkileyen faktörleri bulmaktır. Böylece hem bu hastalıkla ilgili bilgi, beceri ve davranışlarımızı gözden geçirmeyi, hem de klinik pratiğimizin geliştirilebilecek yönlerini saptamayı hedefledik.

Toplam 39 HSE olgusuna ulaşıldı. Bunların 22'si CTF kaynaklıydı. HSE'nin milyonda yaklaşık 2 kişide görüldüğü bildirilmiştir.¹⁰ Ülkemize uyarlıysak her sene Türkiye'de yaklaşık 150, İstanbul'da 26 HSV ensefaliti olgusu beklenebilir (Türkiye İstatistik

Kurumu verilerine göre 2009'da Türkiye nüfusu 72 561 312, İstanbul nüfusu 12 915 158 kişidir). İstanbul'daki olguların 5 – 6 merkeze eşit dağıldığını düşünürsek CTF'de her sene 4 – 5 HSV ensefaliti olgusu görmeyi bekleyebiliriz. Ancak bizim verilerimize göre CTF'de senede 2 – 3 HSE olgusu gördüğümüz anlaşılıyor. Bu arşiv taramasının iyi yapılamamasından kaynaklanmış olabilir. Olgularımızın çoğunun 2005'ten sonra oluşu da son yıllarda arşivleme sistemlerindeki düzelmeyi yansıtıyor.

HSV-1, *Herpesviridae* ailesinin bir üyesidir ve primer enfeksiyon sonrası ömür boyu trigeminal gangliyonda latent kalmaktadır.^{17;18} Reaktivasyon sonrası nöronal göç anterograd olursa herpes labialise, retrograd olursa HSE'e yol açtığı düşünülmektedir. HSE gelişimi ile ilişkili kolaylaştırıcı faktörler saptanamamıştır.¹⁹ Bu hastalığın özellikle temporal lobları tutması da kranyal sinirler yoluyla yayılım hipotezini desteklemektedir.²⁰ Her yaş ve cinste görülse de, çoğunlukla 5 – 30 ve 50 yaş sonrası bifazik tepe yapan bir hastalıktır.^{5;10} HSE'de mevsimsel bir ilişkiye rastlanılmamıştır.^{2;4} Olgularımız da bu yönlerden değerlendirildiğinde mevsimsel ve cins dağılım özelliği görülmemiş; ancak yaş dağılımı olarak çoğu 3. – 6. dekadlarda yoğunlaşmıştır.

HSE'li olgularımızın klinik belirti ve bulguları yapılmış çalışmaların sonuçları ile benzer bulunmuştur.^{6;7;21-24} Hastalarımızda başvuru yakınmaları arasında sıklık sırasına göre; baş ağrısı, ateş, bilinç bulanıklığı, bulantı, nöbet, fokal MSS bulgusu, davranış ve konuşma bozukluklarına rastlanılmıştır. BOS analizinde ise genellikle mononükleer pleositoz, hafif protein artışı ve normal glukoz düzeyleri bulunmuştur. Kranyal MRG'de tutulum çoğunda görülmüştür. Asiklovir uygun dozda ve sürede (14 – 30 gün) tüm hastalara verilmesine karşın, olguların ~%10'u ölürlen, ~ %20'sinde ağır sekel kalmıştır. Yalnızca %15'i tamamen iyileşmiştir.

Asiklovirin en sık karşılaşılan yan etkisi nefrotoksisitedir.²⁵ Literatürde olguların %12 – 48'inde nefrotoksisite geliştiği bildirilmiştir.²⁶ Hastalarımızın ise ~1/3'ünde bu yan etkiye rastlanılmıştır. Böbrek yetersizliği gelişen olgularımızda GFR'ye göre doz azaltılması ve

hidrasyonla, tümünde geri dönmüştür. Çalışmamızda asiklovir nefrotoksitesisi ileri yaşlarda daha fazla görülmüştür. Prospektüsünde asiklovirin 1 saatlik sürede yavaş ve iyi hidrasyonla verilmesi önerilmektedir. Geriatrik yaş grubunda hidrasyona daha çok dikkat edilmelidir.

Hastalarımızın ilk değerlendirmesinde ~%20'sinde vücut ısısının, ~%10'unda ise bilincin normal olması dikkat çekiciydi. Üçte birinde meningeal irritasyon bulgusunun ensefalite eşlik ettiği saptanmıştı. Yaklaşık yarısında nötrofilik lökositoz, CRP yüksekliği (>2x) ve hipoglikorasi mevcuttu. Bu tip sıradışı klinik verilerin varlığında bile HSE ayırıcı tanıda yer almalıdır.

HSE tanısında altın standart olan beyin biyopsisinin yerini günümüzde BOS'ta PCR ile HSV-DNA'nın saptanması almıştır.²⁷⁻²⁹ MRG'de tipik bulguların görülmesi de son derece tanıtıcıdır.^{15;20;30} Ancak erken dönemde (≤ 3 gün) bu iki tanı yöntemi yalancı negatif çıkabilir; bu nedenle tekrarlanmalıdır (≥ 4 gün).²⁷ Çalışmamızda BOS PCR pozitiflik oranı (%60) literatüre göre (%98) düşük bulunmuştur.^{27;31} Bunun nedenlerinden biri erken dönemde bakılması ve tekrarlanmaması olabilir. Kranyal MRG olguların tümünde istenmiş ve ~%90'ında HSE ile uyumlu bulunmuş. MRG bulgusu olmayan üç olgunun da PCR'leri pozitif ve klinikleri ensefalitle uyumluydu. Bu 3 olguda da ana yakınmanın ilk günü MRG çekilmişti ve tedavi başlanmıştı.

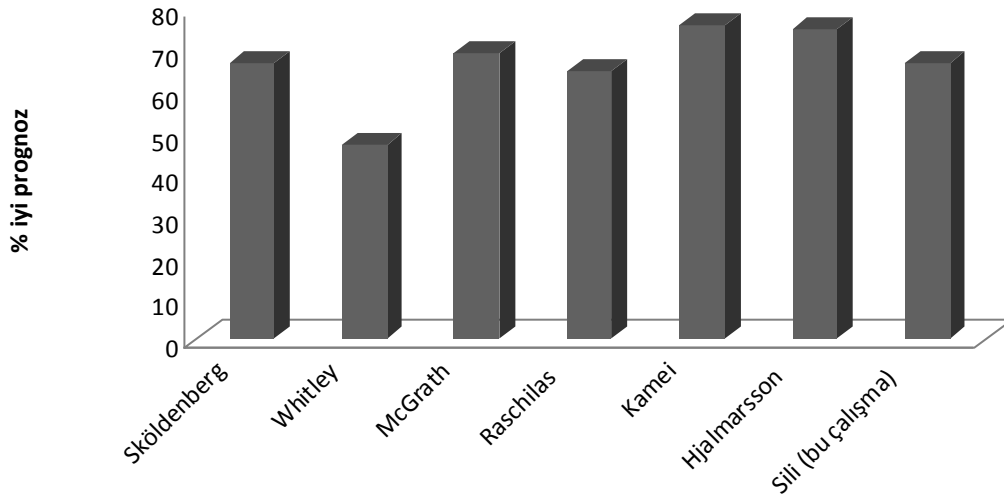
HSE'li olgularda kranyal BT önerilmez; çünkü pozitiflik oranı MRG'den düşüktür.²⁷⁻²⁹ Hastalarımızda çekilenlerin ancak 1/3'ünde pozitiflik bulunmuştur. Literatürde BT bulgusunun varlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.^{21;32} Olgularımızda bu verinin prognozla ilişkisi saptanamamıştır; bu durumun büyük olasılıkla sayı azlığı ile ilişkili olduğunu düşündük.

Hastalarımızın tümünde ensefalitle ilgili ilk belirtiyi takip eden ve acile başvurmasına yol açan bir ana yakınma mevcuttu. HSE ile ilgili en sık karşılaşılan ilk belirti baş ağrısı olmasına karşın, acile getiren ana yakınma ise nöbet olarak bulundu. Hastalar baş ağrısı nedeniyle semptomatik tedaviler alıp farklı sağlık merkezlerini dolaşabiliyorken, nöbet geçirme

durumunda doğal olarak hemen acile başvurmuşlardı. Aslında ilk belirtisi baş ağrısı olan hastalarda tanı ve tedavide gecikme nedeniyle prognozun daha kötü olması beklenir. Çalışmamızda böyle bir ilişki bulamadık; bu durum sayı azlığı ile ilişkili olabilir.

MRG bulgularını incelediğimizde olgularımızın tümünde temporal lob tutulumuna rastladık. Sol hemisfer daha sık tutulmuştu. Tutulum yayıldıkça prognoz da kötüleşmişti. Lob bazında değerlendirildiğinde sağ frontal ve sağ parietal tutulumların kötü prognozla ilişkili olduğunu belirledik. Bu da büyük olasılıkla temporalde başlayan invazyonun yayılarak diğer loblara ulaşmasıyla açıklanabilir.

HSE'li hastalarımızın $\sim 2/3$ 'ünde prognozun iyi olduğu saptandı. Bu oran bu konuda yapılan diğer çalışmalara oldukça benzer (**Şekil 7 ve Tablo 18**). Çalışmamızın ana amacı prognozla ilişkili değişkenleri saptamaktır. Bu bilgilerin HSE yönetimine katkısı olacağını düşündük.



Şekil 7. HSE klinik serilerindeki iyi prognoz oranları. HSE ile ilgili 1984 – 2010 arasında yapılan çalışmalarda, asiklovirle tedavi sonrası iyi prognozla sonuçlanan hastaların oranı % 47 – 76 arasında bulunmuştur.

Univariyat analizde; ilk belirti veya ana yakınmadan başvuruya kadar geçen süre, başvurudaki bilinç düzeyi, nabız sayısı, monosit sayısı, kranyal MRG'deki tutulum yaygınlığı ve ilk belirti ile tedavi arasında geçen süre kötü prognozla ilişkili bulundu. Bu değişkenlere multivariyat analiz uygulandığında ana yakınmadan başvuruya kadar geçen süre ve nabız sayısı kötü prognozu gösteren değişkenler olarak kendini gösterdi. Tedavinin geç başlanması diğer çalışmalarda da kötü prognozla ilişkili bir faktör olarak saptanmıştı.^{7;21;22} Ancak bu çalışmalarda gecikme olarak yatış ile tedavi başlangıcı arasındaki süre belirtilmişti. Olgularımızda acile giriş ile ensefalit kliniğın tanınması ve ampirik asiklovir başlanması arasında bir gecikme gözüküyordu. Kötü prognozdu hastalarımızda acile başvurma öncesi ortalama 3 – 4 günlük bir gecikme söz konusuydu.

Çalışmamızın ana zayıflıkları arasında retrospektif oluşu ve hasta sayısının azlığı sayılabilir. Bu açıdan çalışmanın prospektif olarak sürdürülmesi daha ideal olacaktır. Bu çalışmamızdaki olgu sayılarını diğer merkezlerle bağlantı kurarak arttırmayı ve uluslararası bir dergide yayınlamayı planladık. Ayrıca bu retrospektif çalışmadan edindiğimiz deneyimlerle ve ulaştığımız sonuçlarla prospektif çok merkezli ulusal bir çalışma da düşünüyoruz (Ulusal HSE Çalışma Gurubu). Morbiditenin telefonla belirlenmiş olması da çalışmamızın diğer bir zayıf noktasıdır. Bunun *Glaskow Outcome Scale* gibi daha standart yöntemlerle hastayla yüz yüze görüşülerek ve bu konuda deneyimli bir psikolog tarafından yapılması sekel hakkında daha güvenilir bilgi verecektir.^{20-22;32}

Bulgularımız HSE'nin prognozunda erken tanı ve tedavinin ne kadar önemli olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Yaklaşık 3 günlük bir gecikmenin kötü prognozla ilişkili oluşu bu hastalığın ne kadar hızlı ilerleyebildiğini gösteren bir sonuçtur. Tedavide geç kalma viral replikasyonunun baskılanmasını geciktirmektedir. Bu durum da beyin hasarını ağırlaştırarak prognozu kötüleştirmektedir. Ancak ana yakınma ile tedaviye başlama arasındaki süre (<3 gün) kabul edilebilir olmasına karşın, prognozun olumsuz olmasından ilk belirtiyeye göre

tedaviye geç başlanmasının neden olduğu gözükmektedir. Tüm bunlardan çıkardığımız sonuç HSE’ni daha erken nasıl tanıyabileceğimiz sorusuna yanıt aramak olmalıdır. Günlük hekimlik pratiğinde ana (başvurdurucu) yakınması baş ağrısı ve ateş olan bir hastada eşlik eden başka klinik belirti ve bulgular olmasa da (bilinç değişikliği gibi) aklımıza bir MSS enfeksiyonu (ensefalit ve menenjit gibi) gelmelidir ve hızla bir merkeze gönderilmelidir. Bu yaklaşımımızın doğruluğu prospektif yapmayı planladığımız HSE çalışmasıyla değerlendirilecektir. Prospektif bir çalışmada hastalar ve yakınları daha iyi sorgulanıp belirtilerle, özellikle de ilk belirtiyile ilgili daha ayrıntılı bilgi elde edilmeye çalışılabilir. Örneğin HSE’nin baş ağrısı daha farklı mıdır? Öyküsünde reaktivasyonu tahmin ettirici ipuçları olabilir mi? Herpes labialisin eşlik etmesinin önemi olabilir mi? Bilinç değişikliğinin eşlik etmediği olgularda HSE’ni öngördürücü verileri saptamak çok önemli olacaktır. Bu verileri olanlarda MRG ve LP’ a başvurulması doğru bir yaklaşım gibi gözükmektedir.

Fransa’da yapılan bir çalışmada, asiklovir başlanmasındaki gecikmenin nedeni olarak, hekimin bilinç bulanıklığını başka nedenlere (alkolizm ve eşlik eden hastalıklar) bağlaması bulunmuştur.³³ Bu durum, hekimlerin eğitimiyle düzeltilebilir. Ancak bizim ülkemizdeki durum daha farklı; HSE kliniğinin başlaması ile acile başvuru arasında bir gecikme söz konusudur. Hastaların çoğunda son başvurularından önce birkaç tıp merkezine başvurdukları görülmüştür. Gecikmenin nedenlerini bulmak prospektif bir çalışmada çok daha sağlıklı olacaktır. Eğer birinci veya ikinci basamakta ensefalit kliniğini tanımak ile ilgili bir sorun saptanırsa mezuniyet sonrası eğitimlerle bu durum giderilebilir. Bunun yanı sıra yazılı-sözlü-görsel basın aracılığıyla halkın bilinçlendirilmesi, bu ciddi sekel bırakan hastalığın tanısının bir an önce konulabilmesine şüphesiz yardımcı olabilecek bir diğer noktadır.

Asiklovirin HSE tedavisinde etkili olduğu bilinse de, ciddi nöronal hasarlar geri döndürülememektedir. Nörolojik hasarın hem viral hem de immun aracılıklı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle pürülan menenjitte olduğu gibi kortikosteroid verilmesinin sekel

oranlarını düşürebileceği düşünölmüştür. Bu konuda yapılan retrospektif bir değerlendirmede asiklovirle birlikte verilen kortikosteroidin prognozu iyileştirdiği saptanmıştır.²⁴ Bu yaklaşımın doğruluğunu belirlemek için tasarlanan prospektif bir çalışma devam etmektedir.³⁴

Sonuç olarak; bu çalışma bize HSE'ni akıla getirememeden dolayı bir gecikmenin olduğunu ortaya koymuştur. Etkin tedavisi olmasına karşın mortalitesi ve sekel oranları kabul edilebilir düzeylerde değildir. Bu hastalığın daha iyi yönetimi için ülke çapında yapılacak prospektif bir çalışmaya gereksinim vardır.

Tablo 18. HSE ile ilgili yapılmış ana klinik çalışma ve seriler

Kaynak	Sköldenberg ⁶ 1984	Whitley ⁷ 1986	McGrath ²² 1997	Raschilas ²¹ 2002	Kamei ²⁴ 2005	Çalışmamız 2010
Tipi	Prospektif, randomize, asiklovirin vidarabine üstünlüğü	Prospektif, randomize, asiklovirin vidarabine üstünlüğü	Retrospektif	Retrospektif	Retrospektif	Retrospektif, çok merkezli
Yapıldığı ülke ve yılı	İsveç; 1981 – 1983	ABD; 1981 – 1984	Yeni Zelanda; 1983 – 1995	Fransa; 1991 – 1998	Japonya; 1996 – 2004	Türkiye; 2001 – 2010
Hasta sayısı	27	32	42	85	45	39
Hasta yaşı	%22 ≤15 yaş	%47 ≤20 yaş	3 ay – 91 yaş	16 – 88	17 – 77	18 – 83
Tanı metodu	Biyopsi, BOS serolojisi	Biyopsi	Biyopsi ve kültürü, BOS serolojisi veya PCR	PCR	PCR, BOS serolojisi	PCR, MRG
BOS bulguları	-	-	Pleositoz (0 – 930 hc/mm ³)	Pleositoz (1 – 3900 hc/mm ³ ; %77 lenfositik) Protein (19 – 298mg/dL)	Pleositoz (4 – 1376 hc/mm ³) Protein (28 – 580 mg/dL)	Pleositoz (0 – 800 hc/mm ³ ; %78 lenfositik) Eritrosit (0 – 600 hc/mm ³) Protein (22 – 225 mg/dL) Hipoglikorasi % 55 BOS glukoz (43 – 111 mg/dL; EZKŞ'nin %36 - %90'ı)
MRG bulguları	-	-	1 hastada yapılmış (temporal tutulum)	2 hastada yapılmış	%84 pozitif	%92 pozitif
PROGNOZ						
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Tamamen iyileşen			1 (2.4)	12 (14)	14 (31)	6 (15)
Hafif morbidite	15 (56)	12 (38)	19 (45)	19 (22)	12 (27)	13 (33)
Orta morbidite	3 (11)	3 (9)	9 (21)	24 (28)	8 (18)	7 (18)
Ağır morbidite	4 (15)	8 (25)	5 (12)	17 (20)	6 (13)	8 (21)
Mortalite	5 (19)	9 (28)	8 (19)	13 (15)	5 (11)	5 (13)
İyi prognoz	18 (67)	15 (47)	29 (69)	55 (65)	34 (76)	26 (67)
PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER	-	Yaş, bilinç düzeyi, GKS, tedavi öncesi hastalık süresi	Yaş, bilinç düzeyi, yatıştan asiklovire geçen zaman (4 gün), BT bulgusu	Univaryat: yüksek Knaus skoru, düşük GKS, nozokomiyal enfeksiyon Multivaryat: yatıştan asiklovire kadar geçen zaman (>2 gün), SAPS II >27	Multivaryat: yaş, düşük GKS ve asiklovirle beraber kortikosteroid verilmemesi	Univaryat: monositoz, tedaviye başlama süresi, bilinç düzeyi, MRG' de tutulum yaygınlığı Multivaryat: acile başvurmada gecikme (3 – 4 gün), nabız sayısı

EZKŞ: Eş zamanlı kan şekeri

GKS: Glaskow koma skalası

SAPS: Simplified Acute Physiology Score

KAYNAKLAR

1. Schiffer JT, Corey L. Herpes Simplex Virus. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Churchill-Livingstone, 2010: 1943-62.
2. Beckham JD, Tyler KL. Encephalitis. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Churchill-Livingstone, 2010: 1243-64.
3. Kocharian, N. Herpes Simplex Virus Type 1 Encephalitis. www.uptodate.com . 13-10-2009.
4. Johnson, R. P. and Gluckman, S. J. Viral Encephalitis In Adults. www.uptodate.com . 5-2-2010.
5. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. Antiviral Res 2006;71:141-8.
6. Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, Dahlqvist E, Forkman A, Fryden A, Lovgren K, Norlin K, . Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet 1984;2:707-11.
7. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986;314:144-9.
8. Kimberlin DW. Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment. Herpes 2007;14:11-6.
9. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;47:303-27.
10. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. Clin Infect Dis 2007;45:875-80.
11. Akhan SC, Coskuncan F, Mutlu B, Gundes S, Vahaboglu H, Willke A. A probable case of herpes simplex encephalitis despite negative PCR findings. Infection 2001;29:359-61.
12. Mete B, Hakko E, Ozaras R, Ergin S, Yilmaz MH, Mert A, Ozturk R, Tabak F. Herpes Ensefaliti: 2 olgu sunumu. Flora 2003;8:232-6.
13. Akyldz BN, Gumus H, Kumandas S, Coskun A, Karakukucu M, Yklmaz A. Diffusion-weighted magnetic resonance is better than polymerase chain reaction for

- early diagnosis of herpes simplex encephalitis: a case report. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:377-9.
14. Devrim I, Tezer H, Haliloglu G, Kara A, Secmeer G. Relapsing Herpes simplex virus encephalitis despite high-dose acyclovir therapy: a case report. *Turk J Pediatr* 2008;50:380-2.
 15. Hatipoglu HG, Sakman B, Yuksel E. Magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings of herpes simplex encephalitis. *Herpes* 2008;15:13-7.
 16. Gumus H, Kumandas S, Per H, Tahan F, Koklu E, Karakukcu M. Unusual presentation of herpes simplex virus encephalitis: bilateral thalamic involvement and normal imaging of early stage of the disease. *Am J Emerg Med* 2007;25:87-9.
 17. Barnett EM, Jacobsen G, Evans G, Cassell M, Perlman S. Herpes simplex encephalitis in the temporal cortex and limbic system after trigeminal nerve inoculation. *J Infect Dis* 1994;169:782-6.
 18. Hudson SJ, Dix RD, Streilein JW. Induction of encephalitis in SJL mice by intranasal infection with herpes simplex virus type 1: a possible model of herpes simplex encephalitis in humans. *J Infect Dis* 1991;163:720-7.
 19. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004;11 Suppl 2:57A-64A.
 20. Kapur N, Barker S, Burrows EH, Ellison D, Brice J, Illis LS, Scholey K, Colbourn C, Wilson B, Loates M. Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1334-42.
 21. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, Lebon P, Canton P, Rozenberg F. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002;35:254-60.
 22. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:321-6.
 23. Mukherjee A. Herpes Simplex Encephalitis- a report of 16 cases from Eastern India. *Ann Ind Acad Neurol* 2003;6:275-9.
 24. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, Morishima T, Hirayanagi K. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1544-9.
 25. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2009;83:207-13.

26. KUO MC, Chang JM, Lin SP, Lee JJ, Chen HC, Lai YH. Acyclovir-induced acute renal failure. *Nephrology* 2002;7:158-60.
27. Boivin G. Diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004;11 Suppl 2:48A-56A.
28. Al Shekhlee A, Kocharian N, Suarez JJ. Re-evaluating the diagnostic methods in herpes simplex encephalitis. *Herpes* 2006;13:17-9.
29. Solbrig MV, Hasso AN, Jay CA. CNS viruses--diagnostic approach. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:1-18.
30. Taylor SW, Lee DH, Jackson AC. Herpes simplex encephalitis presenting with exclusively frontal lobe involvement. *J.Neurovirol* 2007;13:477-81.
31. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995;171:857-63.
32. Utley TF, Ogden JA, Gibb A, McGrath N, Anderson NE. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10:180-9.
33. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, Rozenberg F, Raschilas F, Blas M, Georges H, Chaffaut C, Yazdanpanah Y. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:560-4.
34. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, Schielke E, Schmutzhard E, de Gans J, Chung CH, Luntz S, Hacke W, Meyding-Lamade U. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN45122933]. *BMC Neurol* 2008;8:40.