

Viral Ensefalitlerde Tanı Sorunları ve Prognoz / Problems of Diagnosis in Viral Encephalities and Prognosis

Serap Mülayim,¹ Hadiye Şirin,¹ Ayşe Kocaman Sağduyu,¹ Ayşın Zeytinoğlu,² Selda Erensoy²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji,¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji² Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Bilimsel Zemin: Herpes simpleks ensefaliti yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olan, akut yıkımla seyreden bir santral sinir sistemi enfeksiyonudur. Çeşitli klinik özellikler nedeniyle tanı koymak güç olabilir. Bununla birlikte erken tanı etkin tedavi için gereklidir.

Amaç: Herpes simpleks ensefaliti şüphesi olan hastalarda tanı yöntemleri ve prognozu değerlendirmek.

Yöntem: Herpes virüs DNA'sının beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle araştırılması.

Sonuçlar: Hastalar BOS örneği PCR sonuçlarına göre gruplandırıldı ve gruplar klinik, laboratuvar ve prognostik özellikler yönünden karşılaştırıldı. Elli altı hastanın 10'unda BOS örneklerinde Herpes simpleks virüs DNA (HSV DNA) olumlu saptandı. HSV DNA olumlu grupta daha yüksek oranda fokal nörolojik semptom mevcuttu. Ayrıca bu gruptaki tüm hastaların manyetik rezonans görüntülemesinde (MRI) temporal lezyon görüldü. HSV DNA olumlu grup, erken dönemde uygun antiviral tedavi uygulanmasına rağmen kötü prognozla ilişkiliydi.

İzlenimler: BOS örneğinde PCR yöntemiyle Herpes simpleks ensefaliti tanısı konan hastalarda kranial MR'in noninvaziv ve en güvenilir tanı araçlarından biri olduğu görülmüştür. Erken dönem antiviral tedaviye rağmen Herpes simpleks ensefaliti kötü prognozlu bir hastalıktır.

Anahtar Kelimeler: herpes simpleks ensefaliti, BOS nükleik asit testi

Yazışma Adresi: Serap Mülayim
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR
Tel: 0232 390 38 60 serapmulyim@hotmail.com

ABSTRACT

Problems of Diagnosis in Viral Encephalities and Prognosis

Scientific Background: Herpes simplex encephalitis is an acute devastating infection of the central nervous system that causes significant mortality and morbidity. Diagnosis may be difficult because of various clinic presentations. However early diagnosis is essential for effective treatment.

Objective: To evaluate diagnostic tools and prognosis among patients, suspected Herpes simplex encephalitis.

Method: Researching of herpes virus DNA in cerebrospinal fluid (CSF) sample by polymerase chain reaction (PCR) method.

Results: Patients were classified according to PCR results of CSF samples, and patients in different groups were compared each other with respect to clinical, laboratory and prognostic features. Herpes simplex virus DNA (HSV DNA) of CSF samples were positive for 10 of 56 patients. Focal neurological symptoms determined more commonly in positive HSV DNA group. Also all of the patients of this group assigned temporal lesions by MR examination. HSV DNA positive group associated with poor prognosis in spite of appropriate antiviral management, that was performed earlier.

Conclusions: Cranial MR was considered as noninvasive and one of the most reliable diagnostic tool among patients, in which, diagnosis of herpes simplex encephalitis was achieved by PCR analysis in CSF sample.

Key words: herpes simplex encephalitis, CSF nucleic acid test

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 05.05.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2005

GİRİŞ

Viral ensefalitler bilinç değişikliği, ateş yüksekliği, nöbetler, güçsüzlük ve afazi gibi fokal nörolojik bulgular ve baş ağrısı ile seyreden beyin parankimal dokusunun inflamasyonudur.⁽¹⁾ Bulantı-kusma, kişilik değişiklikleri, ataksi ve otonomik disfonksiyon gibi semptom ve bulgular klinik tabloya eşlik edebilir.

Herpes simpleks ensefaliti (HSE) en sık görülen sporadik nekrotizan ensefalitlerden biridir.⁽²⁾ Tedavi uygulanmadığında mortalite hızının yüksek olduğu (yaklaşık %70) hayatta kalan hastalarda ise yaşam kalitesinde ciddi bozukluklar görüldüğü bilinmektedir.⁽³⁾ Geçmişte yapılan çalışmalar, erken dönemde uygulanan spesifik tedavilerle mortalite ve morbidite hızında anlamlı azalma olduğunu ortaya koymuştur.^(4,5) Prognoz üzerinde erken tanı ve tedavi çok önemli rol oynadığından hızlı ve doğru tanı koymaya yönelik testler iyi değerlendirilmelidir. Geçmişte önemli bir tanı aracı olarak kullanılan beyin biyopsisinin invazif bir yöntem olması ve tanı için gereken sürenin uzun olması alternatif tanı araçlarının önemini ortaya koymaktadır.

Kliniğimizde viral ensefalit olguları üzerinde yaptığımız bu çalışmada olguların klinik, radyolojik ve prognostik özellikleri retrospektif olarak değerlendirilerek, HSE'de kullanılan tanı araçlarının ve prognozun araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 1998-Nisan 2003 tarihlerinde viral ensefalit tanısıyla izlenmiş olan olgular, klinik özellikler, nörogörüntüleme, beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyası ve BOS örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle herpes virüs DNA'sı (HSV DNA) saptanması, elektroensefalografi (EEG) ve prognoz yönünden değerlendirilmiştir. Olguların hastane dosyaları ve yoğun bakım takip formları

retrospektif olarak incelenmiş, BOS örneklerinin PCR sonuçlarına göre gruplandırılan olgularda, klinik bulgular, EEG, radyolojik bulgular (kranial BT ve/veya MR) ve prognoz karşılaştırılarak HSE'de tanı sorunları ve prognoz araştırılmıştır.

Klinik bulgular değerlendirilirken, başağrısı, bilinç bulanıklığı, ateş, fokal nörolojik bulgular, nöbet ve enfeksiyon öyküsü sorgulanmıştır.

BOS'ta biyokimyasal analiz ve HSV DNA'sının araştırılması, EÜTF Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır.

EEG patolojileri; zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama, temporal fokus ve fokal yavaşlama olarak 3 grupta değerlendirilmiştir.

Bir buçuk Tesla MR cihazı kullanılarak aksiyal, sagittal ve koronal T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler elde olunmuştur. İntravenöz gadolinium uygulanarak yapılan kontrastlı çekimler sonucunda olgular, unilateral, bilateral frontotemporal lezyon ve meningeal infiltrasyona göre gruplandırılmıştır.

En az yedi gün süreyle standart dozda (30 mg/kg/gün) intravenöz asiklovir tedavisi uygulanan olgular, prognoz açısından şifa, hafif, orta ve ileri sekel ve eksitus başlığı altında gruplandırılarak değerlendirilmiştir .

BOS örneklerinde HSV DNA araştırma sonuçlarına göre gruplandırılan olguların belirtilen parametreler yönünden karşılaştırması ki-kare istatistik yöntemi ile yapılmıştır. Olguların karşılaştırılması esas olarak HSV DNA olumlu ve HSV DNA olumsuz iki grup arasında yapılmıştır. Ancak BOS örneklerinde HSV DNA varlığı araştırılmayan olguların da klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri belirlenmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmaya 21'i kadın (%37.5), 35'i erkek (%62.5), yaş ortalaması 48 (17-84) olan 56 olgu alınmıştır.

Tüm olguların klinik özellikleri değerlendirildiğinde,

%85.7 oranında çeşitli düzeylerde bilinç bozukluğu ve ateş yüksekliği görülmüştür. Ayrıca başvuru ve/veya izlem sırasında yüksek oranda (%57) çeşitli tiplerde epileptik nöbetlerle karşılaşmıştır. Olguların klinik özellikleri Tablo 1 'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri

Klinik özellikler	n	%
Bilinç değişiklikleri	48	86
Konfüzyon	15	27
Letarji	14	25
Koma	13	23
Stupor	6	11
Epileptik nöbetler	32	57
Primer jeneralize	16	28.5
Sekonder jeneralize	8	14
Fokal motor	7	12.5
Kompleks parsiyel	1	2
Fokal nörolojik bulgu	27	48
Enfeksiyon öyküsü	23	41
Baş ağrısı	19	34

Tüm olgular kranial BT ile değerlendirilmiş, 42 olgunun (%75) BT'si normal olarak saptanmıştır, 16 olguda (%25) ise diffüz serebral ödem görülmüştür. Kısa süre içinde eksitus olmaları nedeniyle MR çekilemeyen 4 olgu dışında, olgular izlem sırasında kranial MR görüntülemeyle de değerlendirilmiştir. Olguların yarısında (26 olgu) MR görüntüleme normal olarak değerlendirilirken, yaklaşık %27'sinde (14 olgu) unilateral, %23'ünde (12 olgu) bilateral T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens frontotemporal lezyon, bu olguların 4'ünde ise (%8) meningeal infiltrasyon saptanmıştır.

Tablo 2. Tüm olguların EEG özellikleri

EEG özellikleri	n	%
Zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama	16	34.7
Temporal fokus	13	28.2
Fokal yavaşlama	11	23.9
Normal	6	13

Kirkaltı olguya (%82) klinik izlem sırasında EEG kayıtlaması yapılmış, sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kirkaltı olgu (%82) ilk 24-48 saat içinde lomber ponksiyon ile değerlendirilmiştir. Olguların %28.2'sinin BOS biyokimyası normalken, diğer olgularda hücre artışı (%61) ve/veya protein yüksekliği (%45.6) saptanmıştır. Yüzde 13 olguda ise BOS basıncı yüksek olarak bulunmuştur.

Otuz dört olguda (%61) polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle BOS'ta Herpes simpleks virüsü-DNA (HSV-DNA) varlığı araştırılmıştır. On olguda (%29.4) BOS'ta HSV-DNA pozitif olarak saptanmıştır. Tablo 3'de BOS örneklerinin PCR sonuçlarına göre

Tablo 3. BOS örneklerinin PCR sonuçlarına göre gruplandırılan olgularda bilinç değişikliği oranları

Bilinç değişikliği	HSV-DNA (+)		HSV-DNA (-)	
	n	%	n	%
yok	0	0	6	25
konfüzyon	2	20	5	21
letarji	5	50	4	16.5
stupor	0	0	3	12.5
koma	3	30	6	25

gruplandırılan olgularda bilinç değişikliği oranlarının dağılımı görülmektedir. Bilinç değişikliğine göre karşılaştırılan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=.081).

HSV-DNA(+) ve HSV-DNA(-) olan olgular arasında izlem sırasında epileptik nöbet görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=.656). Nöbet tiplerinin iki grup arasında dağılımı Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. BOS örneklerinin PCR sonuçlarına göre gruplandırılan olgularda nöbet tipleri dağılımı

Nöbet tipleri	HSV-DNA (+)		HSV-DNA (-)	
	n	%	n	%
Jeneralize tonik klonik	2	20	6	25
Sekonder jeneralize	2	20	2	8.3
Fokal motor	1	10	5	20.8
Kompleks parsiyel	0	0	1	4.2
Nöbet yok	5	50	10	14.7

HSV-DNA(+) olan olguların %80'inde fokal nörolojik bulgu saptanmıştır (yarısında afazi, diğer yarısında motor kayıp). HSV-DNA(-) olguların ise %71'inde (17 olgu) herhangi bir fokal nörolojik bulgu saptanmamıştır, %21 olguda motor kayıp (5 olgu) ve %8 olgudaysa afazi (2 olgu) belirlenmiştir. Motor kayıp ve afazi hem ayrı, hem de birlikte fokal nörolojik bulgu başlığı altında değerlendirildiğinde, HSV-DNA(+) grupta anlamlı olarak yüksek oranda görülmüştür (sırasıyla p=.016, p=.007).

HSV-DNA(+) olguların %40'ında (4 olgu), HSV-DNA(-) olguların üçte birinde (8 olgu) başağrısı saptanmıştır. HSV-DNA(+) olguların yarısında (5 olgu), HSV-DNA(-) olguların yaklaşık %54'ünde (13 olgu), kısa bir süre önce geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardır. Bu klinik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur (sırasıyla p=.711, p=.824).

HSV-DNA(+) olguların tamamınının MR'ında temporalde T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyon, ayrıca 2 olguda meningeal infiltrasyon saptanmıştır. HSV-DNA(-) olgularına yaklaşık %54'ünde (13 olgu) MR'da herhangi bir patoloji saptanmazken, %37.5 (9 olgu) oranında T2 ağırlıklı kesitlerde temporal hiperintensite ve %8.3 (2 olgu) oranında meningeal infiltrasyon saptanmıştır. HSV-DNA(+) grupta MR'da patoloji saptanma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=.001).

HSV-DNA(+) olguların 8'ine EEG kayıtlaması yapılmıştır. Üç olguda fokal yavaşlama, 2 olguda zemin ritminde yaygın yavaşlama, 2 olguda temporal fokus saptanmıştır, 1 olgunun EEG'si normaldir. HSV-DNA(-) 23 olguda EEG kayıtlaması yapılmıştır. Olguların 8'inde (%34.8) zemin ritminde yaygın yavaşlama, 7'sinde (%30.4) temporal fokus ve 4'ünde (%17.4) fokal yavaşlama saptanmıştır, 4 olgunun (%17.4) EEG'si normal olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında EEG özellikleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=.708).

HSV-DNA(+) 10 olgunun 9'unda BOS basıncında yükseklik, BOS'da hücre artışı ve/veya protein artışı olmak üzere patolojik sonuçlar elde edilmiştir. HSV-

DNA(-) olguların %33.3'ünde BOS biyokimyası ve direk bakışı normal olarak değerlendirilmiştir, geri kalan olgularda ise protein ve/veya hücre artışı görülmüştür. HSV-DNA(+) grupta BOS'da patoloji saptama oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=.047).

Olgular prognoz yönünden de karşılaştırılmıştır, HSV-DNA(-) olgular %87.5 oranında (21 olgu) tam şifa ile taburcu olurken sadece 1 olgu (yaklaşık %4) izlem sırasında eksitus olmuştur. HSV-DNA(+) olgular ise %50 oranında ileri sekel ile iyileşirken, eksitus olan olguların oranı %30 olarak saptanmıştır. Olgular karşılaştırılırken ileri sekilli olgular ve eksitus olanlar bir gruba, şifayla taburcu olanlar, hafif ve orta sekilli olgular diğer bir gruba alınmıştır. HSV-DNA(+) grupta prognoz anlamlı olarak kötü bulunmuştur (p=.0001).

TARTIŞMA

Klinik deneyimler ve çalışmalar sonucunda HSE'nin geniş bir klinik spektruma sahip bir hastalık olduğu bilinmektedir. Bu durum pratikte kimi zaman karşılaşılan tanı koyma güçlüklerine yol açabilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda HSE'ye spesifik bir klinik tablo belirlenememiştir, ayrıca ensefalit olduğu düşünülen hastalarda bile görülen nörolojik bulguların kimi zaman oldukça nonspesifik olduğu, bu hastalarda ayırıcı tanıda diğer nörolojik hastalıkların da düşünülmesi gerektiği görülmüştür.⁽⁶⁾

Bu çalışmada olgular baş ağrısından, komaya kadar değişen çeşitli klinik özellikler açısından değerlendirilmiştir. HSV-DNA(+) ve HSV-DNA(-) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilen olguların klinik özellikleri karşılaştırıldığında yalnızca fokal nörolojik bulguların HSV-DNA(+) olan grupta anlamlı olarak yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Domingues ve arkadaşlarının yaptığı 49 olgudan oluşan prospektif bir çalışmada olgular BOS serolojisine göre sınıflandırılmış, HSV-DNA(+) ve HSV-DNA(-) grup klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. Olgular bizim çalışmamıza benzer şekilde ateş, nöbetler, motor kayıp ve afazi, bilinç değişikliği ve oryantasyon bozukluğu ve farklı

olarak kişilik değişiklikleri ve bellek bozukluğu yönünden değerlendirilmiş, iki grup arasında belirtilen klinik özelliklerin hiç birisi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁽¹⁾ HSV-DNA(+) 9 olgu ve HSV-DNA(-) 8 olgu olmak üzere toplam 17 olguyu kapsayan aynı araştırmacıların yürüttüğü bir başka çalışmada ise olgular başvuru sırasındaki Glasgow koma ölçeği puanlarına göre karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=.043).

Bu çalışmada HSE tanısı BOS'da polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi kullanılarak HSV-DNA pozitifliği ile konulmuş, kranial BT ve MR, EEG ve BOS bulgularının tanıdaki rolü araştırılmıştır. Çalışmalar BOS'da polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle HSV DNA'sının saptanmasının biyopsi ile virus izolasyonu kadar duyarlı ve özgül bir yöntem olduğunu göstermektedir.⁽⁶⁾ Ancak yapılan araştırmalarda yalancı negatif olguların olabileceği görülmüştür. Bu duruma yol açabilecek nedenler arasında; BOS'ta travmatik nedenli eritrosit varlığı, BOS alımı ile yöntemin uygulanması arasında geçen sürenin uzun olması, hastalığın seyrinin çok erken (ilk 24-48 saat) ya da çok geç (10.-14. günden sonra) döneminde örnek alınması sayılabilir.⁽⁹⁾ BOS'da viral antijen saptanarak HSE tanısı konan 43 olgunun, etkeni Herpes simpleks virüsü olmayan 87 fokal ensefalit olgusuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada ise yalancı pozitif olgu saptanmamıştır.⁽¹⁰⁾ Bu nedenle özellikle MR bulguları HSE'yi düşündüren olgularda BOS örneğinin PCR sonucu negatif bile olsa başka neden bulunamadı ise spesifik antiviral tedavi uygulamak gerekebilir. Asiklovir tedavisine yönelik yapılan çalışmaların sonuçları, tedavi öncesi spesifik tanı için beklemek gerektiğini göstermiştir.^(4,5) Klinik gözlemlerden elde edilen deneyimler spesifik antiviral tedavinin ciddi ve yüksek oranda yan etki riski taşımadığı yönündedir. Ayrıca çalışmalar erken dönemde spesifik antiviral tedavinin prognoz üzerinde en belirleyici etkenlerden biri olduğunu göstermektedir.^(4,5,11)

Olgular retrospektif olarak değerlendirildiğinde hastaların hiçbirinde kranial BT'de tanıya yardımcı fokal bir lezyon saptanmamıştır, ancak BT, ilk

değerlendirme sırasında diğer nörolojik hastalıkların ayırıcı tanısı yönünden önem taşımaktadır.

Bu çalışmadaki dikkat çekici sonuçlardan birisi HSV-DNA(+) olguların tamamında (10 olgu) MR görüntülemelerde temporal lobda lezyon saptanmış olmasıdır. Ayrıca HSV-DNA(-) 24 olgunun 9'unda MR'da temporal lezyon saptanmıştır, bu olgulardan birisi ileri sekel bulgularıyla taburcu edilirken, bir olgu klinikte izlendiği dönemde eksitus olmuştur. Bu iki olgunun kötü klinik seyir göstermeleri, tipik MR bulgularına sahip olmaları ve BOS örneklerinin, başvurularından sonra ilk 24 saat içinde alınmış olması, yalancı negatif PCR sonuçları yönünden anlamlı olabilir. Domingues ve arkadaşlarının yaptığı 49 olguyu içeren çalışmada da benzer şekilde HSV-DNA(+) grupta MR'da temporal lezyon saptanma oranı diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=.00178).⁽¹¹⁾ Doksan üç HSE olgusunu içeren başka bir çalışmada olgular, BT veya MR (91 olgu BT, 2 olgu MR) görüntülemeyle değerlendirilmiş %53 oranında temporal, %36 oranında temporal ve frontal lezyon saptanmıştır.⁽¹²⁾ Kolay uygulanabilir ve noninvaziv olması nedeniyle de avantajlı bir yöntem olarak MR görüntüleme, en önemli tanı araçlarından biri gibi görünmektedir.

EEG bulguları karşılaştırıldığında olgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İlginç olarak HSV-DNA(-) olgularda, MR'da temporal lezyon oranı anlamlı yüksek olan HSV-DNA(+) olgulara göre, EEG'de temporal fokus oranı daha yüksek bulunmuştur. (HSV-DNA(+) olgularda %25, HSV-DNA(-) olgularda %30.4) Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=.708). BOS'da HSV-DNA bakılmayan olgularda da EEG'de temporal fokus oranı istatistiksel anlam taşımaya da benzer şekilde daha yüksek bulunmuştur. (%27) Domingues ve arkadaşlarının bir çalışmasında HSV-DNA(+) olgularda EEG'de temporal fokus oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (p=.00708). Bu çalışmada EEG'de temporal fokusu olanlarda BOS'da HSV-DNA saptanma olasılığının 10.5 kat fazla olduğu görülmüştür. EEG'nin yüksek sensitivite gösterdiği ancak radyolojik bulgularla karşılaştırıldığında daha az

spesifik olduğu sonucuna varılmıştır.⁽¹¹⁾ Domingues ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasındaysa bizim çalışmamızın sonucuna benzer şekilde EEG bulguları ile BOS'da HSV-DNA varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=.119).⁽⁷⁾

HSV-DNA(+) grupta BOS biyokimyası ve/veya direk bakısında patoloji saptanma oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak diğer etkenlere bağlı ensefalit olgularında ve birçok santral sinir sistemi patolojisinde BOS biyokimyası ve/veya direk bakısında patoloji olabileceği bilinmektedir.

İki grup karşılaştırıldığında HSV-DNA(+) grupta kötü prognozlu olguların oranının daha yüksek olması bu çalışmada saptanan istatistiksel olarak en anlamlı sonuçlardan birisidir. Ayrıca HSV-DNA(+) grubun içinde ileri sekelli ve eksitus olan olguların sayısının iyi prognostik seyir gösteren olgulara göre daha fazla olduğu görülmüştür (8 olguda kötü prognostik seyir, 2 olguda iyi prognostik seyir). Yapılan çalışmalarda erken dönemde spesifik antiviral tedaviye rağmen yaşam kalitesini bozan ciddi nörolojik sekeller nedeniyle HSE'de prognozun kötü seyrettiği gözlenmiştir.^(11,13) Bizim çalışmamızda da olguların hepsine ilk günden itibaren spesifik antiviral tedavi başlanmıştır. Seksen beş HSE tanılı olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada 6 aylık izlem süresinin sonunda yalnızca %14 olguda tam iyileşme görülürken, %20 olguda ciddi özür lülük gelişmiştir, eksitus oranı ise %15 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, tedaviye başlama süresinin uzamasının prognozu olumsuz etkilediği saptanmıştır (p=.00008). Tedaviye 2 günden daha kısa sürede başlama oranı iyi prognozlu olgularda %75, kötü prognozlularda ise %30 olarak bulunmuştur.⁽¹²⁾

HSE tanı araçlarında ve tedavisinin uygulama ve ulaşımında izlenen gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite oranlarının halen yüksek seyrettiği ciddi bir klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmalar ve klinik deneyimler, prognoz üzerinde en belirleyici etkenin semptomların başlangıcıyla antiviral tedavi uygulanması arasında geçen süre olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, duyarlı ve özgül tanı ile

erken tedavi prognozun iyileştirilmesinde oldukça önemli görünmektedir. Bu çalışma sonucunda etkili, noninvaziv ve hızlı tanı araçları olarak MR ve BOS örneğinde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile HSV-DNA saptanması, diğer yardımcı laboratuvar yöntemlerine göre üstün bulunmuştur. Ancak tüm olgulara antiviral tedavi uygulanmasına rağmen HSV-DNA(+) olgularda klinik seyrin daha kötü olduğu görülmüştür.

İleride farklı antiviral tedavi seçenekleri prognozu iyileştirmede etkili olabilir. Bugünkü koşullardaysa en akılcı yaklaşımın HSE öntanılı olgularda BOS örneği alındıktan sonra hemen tedaviye başlanması olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Domingues RB, Tsanaclis AMC, Pannuti CS, Mayo MS, Lakeman FD. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 86-91
2. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Eng J Med* 1990; 323: 242-50
3. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, et al. Adenine arbinoside therapy of biopsy- proved herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1977; 297: 289-94
4. Sköldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. *Lancet* 1984, ii. 707-11
5. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 1986; 314:144-49
6. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA Jr, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis: diagnosis, presentation, and outcome. *JAMA* 1989; 262: 234-9
7. Domingues RB, Fink MCD, Tsanaclis AMC, de Castro CC, Cerri GG, Mayo MS, Lakeman FD. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Journal of Neurological Sciences* 1998; 157: 148-153
8. Lakeman FD, Whitley RJ, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995; 171: 857-63
9. Weil A, Glaser C, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1154-7.
10. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet*. 1991; 337: 189-92.
11. 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.

-
12. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 254-60
 13. Gordon B, Selnes OA, Hart J, Hanley DF, Whitley RJ. Long-term cognitive sequelae of acyclovir-treated herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol* 1990; 47: 646-7