

KISA BİLDİRİ**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE
2000-2005 YILLARI ARASINDA VİRAL ENSEFALİT ÖN TANILI
OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ****SHORT COMMUNICATION****RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CASES PREDIAGNOSED AS
VIRAL ENCEPHALITIS IN TRACE UNIVERSITY HOSPITAL
BETWEEN THE PERIOD OF 2000-2005**

**Zerrin YULUĞKURAL¹, Aygül DOĞAN ÇELİK¹, Yahya ÇELİK²
Figen KULOĞLU¹, Nilüfer BÜYÜKKOYUNCU², Özlem TANSEL¹
Filiz AKATA¹, Murat TUĞRUL¹**

ÖZET: Bu çalışmada, 2000-2005 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde viral ensefalit ön tanısı ile izlenen 12'si erkek, 5'i kadın toplam 17 erişkin (≥ 18 yaş) hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda hastalarda en sık saptanan klinik bulguların; konfüzyon (n:13; %76.4), bulantı-kusma (n:13; %76.4), dezoryantasyon (n: 12; %70), yüksek ateş ve baş ağrısı (n: 11; %64.7), amnezi (n: 10; %58.8), konvülsiyon (n: 9; %52.9), ajitasyon (n: 7; %41), disfazi-afazi (n: 6; %35.3), ense sertliği (n: 5; %29.4) ve fokal nörolojik bulgu (n: 1; %5.8) olduğu belirlenmiştir. Hastalardan altısının yaz, altısının kış, dördünün ilkbahar ve birinin de sonbahar mevsiminde hastaneye başvurduğu izlenmiştir. Hastaların 11'inde (%64.7) elektroensefalografi (EEG)'de ensefalitle uyumlu anormal bulguların varlığı tespit edilmiştir. Kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemesi yapılan hastaların %83.3'ünde (10/12), bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapılan hastaların ise %58.3'ünde (7/12) ensefalitle uyumlu bulgular saptanmıştır. BOS incelemesinde hastaların %17.6'sında (3/17) glukoz düzeyi düşük, %47'sinde (8/17) protein miktarı yüksek bulunmuş, %41.2'sinde (7/17) BOS'nın direk incelemesinde lenfosit hakimiyetinde hücre artışı saptanmıştır. Hastaların %23.5'inde (4/17) BOS bulgularının normal sınırlarda olduğu izlenmiştir. Hastaların tümüne ampirik asiklovir tedavisi verildiği saptanmış; bir hastanın akut dönemde kaybedildiği, 16 hastada ise tamamen iyileşme sağlandığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda değerlendiren olgulardan hiçbirisinin BOS örneklerinden yapılan bakteriyolojik kültürlerde üremenin olmaması, klinisyenleri viral ensefalit tanısına yönlendirmiş, ancak ne yazık ki olguların hiçbirisinde viral etkenin tanımlamasına yönelik araştırma yapılamamıştır. Önemli bir sınırlama teşkil eden bu durumun, hastaların başvurduğu dönemlerdeki laboratuvar olanaksızlıklarına ve/veya klinisyenlerin virolojik tanı yöntemleri konusundaki bilgi eksikliği veya duyarsızlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Vira ensefalit, klinik değerlendirme, tanı.

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı, Edirne. (zyulugkural@yahoo.com)

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne.

ABSTRACT: In this study, a total of 17 adult patients (≥ 18 years old; 12 male, 5 female) with encephalitis followed up in neurology and infectious diseases clinics of Trace University Hospital between the years 2000-2005 were retrospectively analyzed. The most common signs and symptoms were confusion (n: 13; 76.4%), nausea and vomiting (n: 13; 76.4%), disorientation (n: 12; 70%), fever and headache (n: 11; 64.7%), amnesia (n: 10; 58.8%), convulsions (n: 9; 52.9%), agitation (n: 7; 41%), dysphasia and aphasia (n: 6; 35.2%), nuchal stiffness (n: 5; 29.4) and focal neurological signs (n: 1; 5.8%). Six of the patients were admitted to the hospital during summer, six during winter, four during spring and one during autumn. Eleven (64.7%) of the patients had electroencephalographic signs compatible with encephalitis. Encephalitis related signs were detected in 83.3% (10/12) of the patients by cranial magnetic resonance imaging and in 58.3% (7/12) by computerized tomography. Cerebrospinal fluid (CSF) examination revealed low glucose levels in 17.6% (3/17), high protein levels in 47% (8/17) and increased white blood cells with a predominance of lymphocytes in 41.2% (7/17) of the cases. CSF findings were within normal limits in 23.5% (4/17) of the patients. Empirical acyclovir treatment was given to all patients. One patient died at the acute phase of the infection while all the other 16 recovered. Since none of the CSF samples yielded bacterial growth, all of the patients were diagnosed as viral encephalitis. However, no investigation was performed to identify the viral etiology and this was the major limitation owing to the inadequacy of laboratory facilities during the study period and/or unawareness of the physicians about viral identification methods.

Key words: Encephalitis, clinical evaluation, diagnosis.

GİRİŞ

Viral ensefalit, virus enfeksiyonları sonucunda bilinçte değişiklik ve nörolojik fonksiyonlarda bozulma ile kendini gösteren, beyin parankim disfonksiyonudur¹. En sık saptanan etkenler, dünyanın çeşitli bölgelerine göre değişmekle birlikte, enteroviruslar, herpes simpleks virus tip 1 (HSV-1), yenidoğanlarda HSV-2, St.Louis ensefaliti virusu, La Crosse virusu ve Japon B ensefaliti virusu olarak sıralanabilir^{1,2}. Viruslar dışında bazı bakteriler, riketsiyalar, mantarlar, prionlar, protozoonlar ile de ensefalit gelişebilmektedir. Direk beyin parankimine invazyon olabileceği gibi, vücudun başka bir yerindeki enfeksiyon sonrası ya da aşılama sonrasında da beyin parankiminde oluşan inflamasyona bağlı olarak ensefalit tablosu görülebilmektedir. Tanıda klinik bulguların yanı sıra lomber ponksiyon (LP) bulguları, bilgisayarlı tomografi (BT), kraniyal manyetik rezonans (MR) ve elektroensefalografi (EEG) bulguları önemlidir^{3,4}. Viral ensefalitlerin mikrobiyolojik tanısında ise beyin omurilik sıvısı (BOS) ya da beyin biyopsi örneklerinde viral nükleik asit amplifikasyon (NAA) testleri, günümüzde virus kültürünün yerini almış olan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip yöntemlerdir^{3,5}. Tedavisiz fatalite oranı oldukça yüksek olan viral ensefalitlerin, erken tanı ve etkin tedavisi yapıldığında bu oran düşürülebilmekte ve bu durum konunun can alıcı noktasını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, 2000-2005 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Hastanesi Nöroloji ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde viral ensefalit ön tanısı ile izlenen erişkin hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma geriye dönük olarak, 2000-2005 yılları arasında TÜTF Hastanesi Nöroloji ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniklerinde viral ensefalit tanısı ile izlenmiş olan 12'si erkek, 5'i kadın olmak üzere toplam 17 erişkin (≥ 18 yaş) hastanın dosyalarının taranmasıyla gerçekleştirildi. Ensefalit tanısında öykü, fizik muayene bulguları ile BOS incelenmesi, radyolojik inceleme (BT, MR) ve EEG sonuçları değerlendirildi. Hastaların öykü ve fizik muayene sonuçları, ateş, baş ağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği, meningeal iritasyon bulguları, bilinç bulanıklığı, konvülsiyon, fokal nörolojik belirtiler kaydedildi. Hastalardan alınan BOS örneklerinin basınç, görünüm, hücre sayısı ve tipi, protein ve glukoz düzeyleri değerlendirildi ve mikrobiyolojik tanı sonuçları irdelendi.

BULGULAR

Çalışmamızda, hastalarda en sık saptanan klinik bulguların; konfüzyon (13/17; %76.4), bulantı-kusma (13/17; %76.4), dezoryantasyon (12/17; %70), yüksek ($\geq 38^\circ\text{C}$) ateş ve baş ağrısı (11/17; %64.7), amnezi (10/17; %58.8), konvülsiyon (9/17; %52.9), ajitasyon (7/17; %41), disfazi-afazi (6/17; %35.3), ense sertliği (5/17; %29.4) ve fokal nörolojik bulgu (1/17; %5.8) olduğu belirlenmiştir. Hastaların mevsimsel dağılımına bakıldığında; 6 hastanın yaz, 6 hastanın kış, 4 hastanın ilkbahar ve bir hastanın sonbahar mevsiminde hastaneye başvurduğu izlenmiştir.

Hastaların 11'inde (%64.7) EEG'de ensefalitle uyumlu anormal bulguların varlığı tespit edilmiştir. MR ve/veya BT incelemesi 16 hastaya uygulanmış ve MR incelemesi yapılan hastaların %83.3'ünde (10/12), BT incelemesi yapılan hastaların ise %58.3'ünde (7/12) ensefalitle uyumlu bulgular saptanmıştır. MR incelemesinde 4 hastada temporal, bir hastada fronto-temporal, bir hastada oksipital, 4 hastada her iki hemisferde yaygın tutulum izlenirken, BT incelemesinde 3 hastada temporal, bir hastada fronto-temporal, 3 hastada bilateral tutulum gözlenmiştir.

BOS bulgularında 3 hastada glukoz düzeyi düşük, 8 hastada protein miktarı yüksek bulunmuş, 7 hastada BOS'nın direk incelemesinde lenfosit hakimiyetinde hücre artışı saptanmıştır. Hastaların 4'ünde (%23.5) BOS bulgularının normal sınırlarda olduğu dikkati çekmiştir. BOS'nın bakteriyolojik kültürlerinde hiçbir hastada üreme saptanmamış ve hastaların hiçbirinde viral etkenin izolasyonu ve/veya tanımlamasının yapılamadığı belirlenmiştir.

Değerlendirilen hastaların tümüne ampirik asiklovir tedavisi verildiği saptanmış; bir hastanın akut dönemde kaybedildiği, 16 hastada ise tamamen iyileşme sağlandığı tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Bilinen çok sayıdaki viral ensefalit etkeni akut, subakut ve kronik merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarına neden olabilmektedirler^{1,3}. Örneğin adenovirus ve enteroviruslar sağlıklı kişilerde akut hastalık tablosu

oluştururken, immün yetmezliği olan hastalarda subakut enfeksiyona neden olurlar. Subakut sklerozan panensefalit (kızamık virusu), rubella panensefaliti (rubella virusu), Creutzfeldt-Jakob hastalığı (Prionlar), HIV ensefalopatisi (HIV) ve progresif multifokal lökoensefalopati (JC virus) ise yavaş ilerleyen ensefalitlerdir. Enfeksiyonun bulguları ve gidişi, konağın immün durumu ile etkenin virülansına bağlıdır. Örneğin poliovirus spinal kord ön boynuz hücrelerini tutarak alt motor nöron hasarı ile poliomyelit oluştururken, JC virus oligodendrositleri tutarak multifokal demiyelinizasyon neden olur. Herpes simpleks ensefalitinde ise temporal lob tutulumunun olması kişilik değişikliği ve afazi-disfaziye yol açar^{1,2,4}.

Viral ensefalitler, genellikle yaz ve sonbahar aylarında görülmekte ve yaşamın iki döneminde (erken çocukluk ve >65 yaş) pik yapmaktadırlar. Ensefalit olgularında en sık saptanan etkenler, -bölgelere göre değişmek üzere- sırasıyla herpes simpleks (HSV) ve diğer herpesviruslar [Varicella-Zoster virusu (VZV), sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV)], enteroviruslar, kabakulak ve arboviruslar olarak sayılabilir^{1-3,5,6}.

Ensefalit sırasında orta düzeyde letarjiden konfüzyon, stupor ve komaya kadar değişebilen bilinç değişiklikleri en sık rastlanan klinik bulgudur^{1,2,4}. Çalışmamızda, hastaların %76.4'ünde hafiften ağıra kadar bilinç değişiklikleri saptanmış ve bu oranın beklenilenden (>%90) düşük olduğu görülmüştür. Hastalarımızın %70'inde saptanan dezoryantasyon ve %41'inde saptanan ajitasyon oranları ise Ramirez-Bermudez ve arkadaşlarının verileriyle uyumludur⁷. Diğer klinik bulgulardan olan epileptik nöbet (%53) beklenen oranlardan (%30-40) yüksek, disfazi (%35) ise beklenen orandan (%50) düşük bulunmuştur⁵⁻⁷.

Ensefalit şüpheli hastalarda EEG ve görüntüleme yöntemleri klinik tanıyı destekleyici önemli yöntemlerdir¹. Örneğin HSV ensefalitlerinde özellikle temporal lob tutulumlu periyodik ard arda gelen yavaş ve keskin dalga kompleksleri tipiktir ve hastaların %80'inde saptanır^{2,8,9}. Hastalarımızın tümüne (%100) EEG, 16'sına (%94.1) ise BT ve/veya MR uygulanmış ve radyolojik incelemelerin başvuru sırasında yapıldığı tespit edilmiştir. Yedi (%41.2) hastada temporal lob tutulumu HSV ensefalitini düşündürmüştü ancak özgül viral tanı yapılamadığı için doğrulanması mümkün olamamıştır.

Viral ensefalitli olguların BOS incelemesinde, lenfositlerin hakim olduğu hücre artışı, protein düzeyinde normal ya da hafif artış ve glukoz düzeyinde normal ya da hafif azalmış değerler saptanmaktadır¹. Viral ensefalit olarak kabul edilen hastalarımızın %47'sinin BOS örneğinde yüksek protein düzeyi, %41.2'sinde lenfosit hakimiyetinde hücre artışı ve %17.6'sında düşük glukoz düzeyi belirlenirken, %23.5'inde BOS bulgularının normal olduğu görülmüştür.

Viral ensefalitlerin mikrobiyolojik tanısı oldukça güçtür. Virus izolasyonu yöntemlerinin zahmetli ve zaman alıcı olmasının yanı sıra duyarlılıkları da son derece düşüktür³. Son yıllarda özellikle HSV ve enteroviral ensefalitlerin tanısında, yüksek özgüllük ve duyarlılığa (%90-100) sahip olan NAA testleri altın standart olarak kabul edilmektedir^{10,11}. Ayrıca BOS örneklerinde virusa özgül antikor tespiti de (BOS/serum antikor indeksinin hesaplanması kaydıyla) sık

başvurulan serolojik yöntemlerdendir¹². Çalışmamızda değerlendiren olguların, BOS örneklerinden yapılan bakteriyolojik kültürlerde üremenin saptanmamış olması, klinisyenleri viral ensefalit tanısına yönlendirmiş, ancak ne yazık ki olguların hiçbirisinde viral etkene yönelik herhangi bir tanımlama yöntemi uygulanmamıştır. Son derece büyük bir eksiklik teşkil eden bu durum, hastaların başvurduğu dönemlerdeki laboratuvar olanaksızlıklarına bağlı olabileceği gibi, klinisyenlerin virolojik tanı yöntemleri konusundaki bilgi eksikliğinden ya da duyarsızlığından kaynaklanmış olabilir.

Ensefalitli hastaların geriye dönük incelemesinde elde edilen veriler, EEG ve radyolojik bulgular dikkate alınarak olası ajana (HSV) yönelik ampirik tedavi başlandığını göstermektedir. Hastalarda HIV pozitifliği, polio, kabakulak ve rubella kliniği saptanmamış; fizik muayene bulgularında döküntünün olmamasıyla VZV, kene ısırığının görülmemesiyle de kene ensefaliti tanı dışı bırakılmıştır. Hastaların akut sporadik olgular olması ve sıklıkla temporal lob tutulumunun varlığı HSV lehine değerlendirilmiş ve tüm hastalara ampirik olarak asiklovir tedavisi verilmiştir. Hastalardan birisi akut dönemde kaybedilmiş, diğer 16 hastada sekelsiz iyileşme gerçekleşmiştir.

Çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirilen yıllarda hastanemizde yaşanan tablo gibi, bugün de pek çok hastanede gerek laboratuvar olanaksızlıkları gerekse maddi sorunlar nedeniyle viral ensefalitli olgularda özgül tanı mümkün olamamaktadır. Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler, ensefalitli hastalara tanı yaklaşımlarında temel uygulamaların yapıldığını, ancak özgül virolojik tanıya yönelik olarak yapılması gerekenlerin -geçmişteki olanaklar ölçüsünde- yapılamadığını vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Griffin DE. Encephalitis, myelitis and neuritis, p: 1143-50. In: Mandel LG, Bennet JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Elsevier, Philadelphia.
2. Çetin BD, Hamsan H. Herpes ensefalitleri. *Klinik Derg* 2004; 17: 68-71.
3. Kennedy PGE. Viral encephalitis. *J Neurol* 2005; 252: 268-72.
4. Mutluer N. Ensefalomyelitler ve nöritler, s: 1019-23. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2002. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
5. Romero RJ, Newland GJ. Diagnosis of viral encephalitis: nonzoonotic-associated viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 739-40.
6. Rantalaiho T, Farkkila M, Vaheri A, Koskinie M. Acute encephalitis from 1967 to 1991. *J Neurol Sci* 2001; 184: 169-77.
7. Ramirez-Bermudez J, Soto-Hernandez JL, Lopez-Gomez M, Mendoza-Silva M, Colin-Piana R, Campillo-Serrano C. Frequency of neuropsychiatric signs and symptoms in patients with viral encephalitis. *Rev Neurol* 2005; 41: 140-4.
8. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006; 71: 141-8.
9. Alp E, Yıldız O, Gökahmetoğlu S, Coşkun R, Köşklü A, Aygen B. Herpes ensefalitinin erken tanısında moleküler ve görüntüleme yöntemlerinin önemi: bir olgu sunumu. *Flora* 2005; 10: 145-7.
10. Thomson RB Jr, Bertram H. Laboratory diagnosis of central nervous system infections. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 1047-71.

11. DeBiasi RL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Weinberg A, Tyler KL. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J Clin Virol* 2002; 25 (Suppl 1): S5-11.
12. Jacobi C, Lange P, Reiber H. Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. *J Neuroimmunol* 2007; 187: 139-46.