

HERPES SİMPEKS VİRÜS ENSEFALİTİ: BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ DENEYİMİ

Ayşe SAĞMAK TARTAR¹, Sümeyra KAYALI², Ayhan AKBULUT¹, Kutbeddin DEMİRDAĞ¹

A. Sağmak Tartar: 0000-0002-9052-7986, S. Kayalı: 0000-0002-2211-0855, A. Akbulut: 0000-0003-2560-3265,
K. Demirdağ: 0000-0002-6515-011X

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZ

Herpes simpleks virüsü (HSV) ensefaliti sporadik, akut başlangıçlı ve mortal seyredabilen beyin parankimi enfeksiyonudur. Bu çalışmada HSV ensefaliti tanısıyla takip ettiğimiz hastalar literatür eşliğinde incelenmiştir.

Çalışmaya 2013-2021 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde takip edilen beyin omurilik sıvısı (BOS) HSV polimeraz zincir reaksiyonu pozitifliği ile tanısı doğrulanmış 18 yaş üstü HSV ensefaliti tanılı hastalar alınmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik belirti ve bulguları, laboratuvar sonuçları, tedavi ve prognozları incelenmiştir.

Çalışmaya 16 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dokuzu (%56.3) kadın, yedisi (%43.7) erkektir. Yaş ortalamaları 55.4±16.3'tür. Bilinç bulanıklığı, ateş, bulantı/kusma ve baş ağrısı en sık görülen klinik semptom ve bulgular olmuştur. BOS mikroskopisinde 15 (%93.8) hastada lenfositik pleositoz, 10 (%62.5) hastada eritrosit saptanmış, bir hastada ise hücre görülmemiştir. Manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılan hastaların tamamında patolojik bulguya rastlanmıştır. En sık tutulum görülen bölgeler temporal lob, frontal lob ve insular korteks olmuştur. Elektroensefalografi (EEG) yapılan 11 hastanın ikisinde (%18.2) patolojik bulguya rastlanmazken bir (%9.1) hastada periyodik lateralize epileptiform deşarj, 8 (%72.7) hastada yetersiz temel biyoelektrik aktivite üzerinde keskin dalgalar saptanmıştır. Tüm hastalara intravenöz asiklovir semptom başlangıcından sonra ortalama 3.25 (min-maks: 1-13) günde başlanmıştır. İntrakranial basıncı azaltmak amacıyla bir (%6.3) hastaya kortikosteroid tedavisi, iki (%12.5) hastaya dekompresif kraniyektomi uygulanmıştır. Üç (%18.8) hasta ölmüştür.

HSV ensefalitinin nörolojik belirtilerinden önce gelen sistemik prodromal dönem semptomları, tanıyı zorlaştırmakta ve gecikmeye neden olabilmektedir. COVID-19 döneminde, ateş, takipne ve bilinç değişikliği gibi semptomlar, hipoksi veya COVID-19'un nörolojik komplikasyonları ile karışabilir. Klinik şüphe bulunan hastalarda BOS incelemeleri, kranial MRG ve EEG'nin beraber değerlendirilmesinin önemli tanısıl ipucu sağladığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: beyin omurilik sıvısı, herpes ensefaliti, herpes simplex virüs, santral sinir sistemi enfeksiyonu

ABSTRACT

Herpes Simplex Virus Encephalitis: A University Hospital Experience

Herpes simplex virus (HSV) encephalitis is a brain parenchymal infection that starts sporadic, acutely and can result in death. In this study, the patients we followed with the diagnosis of HSV encephalitis were examined in light of the literature.

Patients with a diagnosis of HSV encephalitis over 18 years of age, whose diagnosis was confirmed by cerebrospinal fluid (CSF) HSV polymerase chain reaction positivity, followed in the Infectious Diseases Clinic of Fırat University Hospital between 2013-2021 were included in the study. Demographic data, clinical signs, symptoms, laboratory results and prognosis of the patients were analyzed.

Sixteen patients were included the study. Nine (56.3%) of the patients were female and seven (43.7%) were male. The mean age was 55.4±16.3. Confusion, fever, nausea/vomiting, and headache were the most common clinical symptoms and signs. In CSF microscopy, lymphocytic pleocytosis was detected in 15 (93.8%) patients, erythrocytes were detected in 10 (62.5%) patients, and no cells were detected in one patient. Pathological findings were found in all patients who underwent magnetic resonance imaging (MRI). The most common areas of involvement were the temporal lobe, frontal lobe, and insular cortex. While no pathological findings were found in two (18.2%) of 11 patients who underwent electroencephalography (EEG), periodic lateralized epileptiform discharge was detected in one (9.1%) patient, and sharp waves were detected on an insufficient basic bioelectrical activity in eight (72.7%) patients. Intravenous acyclovir was started in all patients in an average of 3.25 (min-max: 1-13) days after symptom onset. Corticosteroid therapy was performed in one (6.3%) patient and decompressive craniectomy was performed in two (12.5%) patients to reduce intracranial pressure. Three (18.8%) patients died.

İletişim adresi: Ayşe Sağmak Tartar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Tel: (0424) 233 35 55/2513

e-posta: dr.ayse01@gmail.com

Received/Geliş: 18.03.2022 Accepted/Kabul: 27.06.2022 Published Online/Online Yayın: 31.08.2022

Atıf/Cite as: Sağmak Tartar A, Kayalı S, Akbulut A, Demirdağ K. Herpes simpleks ensefaliti: Bir üniversite hastanesi deneyimi. ANKEM Derg. 2022;36(2):51-58.

The systemic prodromal symptoms that precedes the neurological manifestations of HSV encephalitis complicates the diagnosis and causes delay. During the COVID-19 period, symptoms such as fever, tachypnea, and altered consciousness can be confused as hypoxia or a neurological complication of COVID-19. When CSF examinations, cranial MRI, and EEG were evaluated together in patients with clinical suspicion, it was thought to provide an important diagnostic clue.

Keywords: central nervous system infection, cerebrospinal fluid, herpes encephalitis, herpes simplex virus

GİRİŞ

Herpes simpleks virüsü (HSV) ensefaliti sporadik, akut başlangıçlı ve mortal seyredebilen beyin parankimi enfeksiyonudur. Her iki cinste ve her yaşta görülebilmektedir. Erişkin yaş grubunun büyük çoğunluğunda etken Herpes simpleks virüs tip 1'dir (HSV-1). Ensefalitin karakteristik klinik bulguları ateş, bilinç bulanıklığı ve baş ağrısıdır. Ayrıca nöbet, nörolojik defisit, afazi ve davranış bozukluğu görülebilmektedir^(4,9).

HSV ensefalitli hastalarda en tipik beyin omurilik sıvısı (BOS) profili, lenfositlerin baskın olduğu, normal glukoz düzeyi ve yüksek protein düzeyi olan bir BOS pleositozudur. Bu patern, çoğu otoimmün ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve enfeksiyöz olmayan ensefalitin diğer bazı nedenlerinde görülebilen bir paterndir⁽¹⁸⁾.

Ensefalit vakalarının %60'tan fazlası tanımlanamayan bir etiyolojik ajandan kaynaklanmaktadır. HSV ensefaliti tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografiden (EEG) yararlanılır ancak kesin tanı BOS'ta polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV genomunun saptanmasıyla konulur. Asiklovir özellikle erken başladığında viral replikasyonu baskılayarak enfeksiyonu kontrol altına aldığından ilk tercih edilen ajandır. Asiklovir tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltsa da ölüm ve nörolojik sekeller görülebilmektedir^(4,9,11).

Bazı HSV ensefalitli hastalar, doğru tanıyı geciktirecek atipik semptomlar ve/veya başlangıçta normal BOS analiziyle başvururlar, bu durumda tanının konulması daha da zorlaşır. Mortalite ve sekel oranlarını azaltmada erken antiviral tedavinin rolü büyüktür. COVID-19 pandemisi döneminde gerek hastaların bulaş riski nedeniyle hastane başvurusunu geciktirmesi, gerekse acile gelen hastalarda hekimlerin ön planda COVID-19 ve komplikasyonlarını düşünmesi gibi bir çok nedene bağlı olarak HSV ensefaliti tanısının geciktirildiğine dair bildirimler mevcuttur⁽¹³⁾. Bu çalışmada hastanemizde HSV ensefaliti tanısı ile takip ettiğimiz hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar, görüntüleme ve EEG sonuçları, tedavi ve prognozları, literatür eşliğinde analiz edilerek erken tanı ve hastalık farkındalığına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu esaslarına uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın etik izni Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (18.11.2021 tarihli ve -2021/12-12 sayılı) alınmıştır. Çalışmaya, 2013-2021 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen BOS HSV PCR (HSV-1/2 QS-RGQ, QIAGEN, Almanya) pozitifliği ile tanısı doğrulanmış 18 yaş üstü HSV ensefalitli hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, klinik belirti ve bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme ve EEG raporları, tedavi ve prognozları incelenmiştir. Hastane otomasyon sistemi, hasta dosyaları ve epikrizlerinden faydalanılarak hasta bilgilerine ulaşılmıştır.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 23 versiyon paket programı (SPSS Inc., Chicago, ABD) kullanılmıştır. Shapiro-Wilk testi ile nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu incelenmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (+ 25th-75th) kullanılmıştır. Sınıflandırılmış veriler ise sıklık ve yüzde olarak verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dokuzu (%56.3) kadın yedisi (%43.7) erkek olmak üzere 16 hasta dahil edilmiştir. İki ve yedi arası tüm dekatlarda vaka görülmüş ve yaş ortalamaları 55.4 ± 16.3 olarak saptanmıştır. Vakaların altısı (%37.5) ilkbahar, altısı (%37.5) sonbahar, ikisi (%12.5) yaz ve ikisi (%12.5) kış aylarında görülmüştür. Dört (%25) hasta COVID-19 pandemisi döneminde tanı almıştır. Tüm hastalarda semptomların akut başlangıçlı (1-7 gün) olduğu görülmüştür. Üç (%18.7) hasta klinik servislerde, bir (%6.2) hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilirken klinik semptom ve bulguları başlamıştır. Oniki (%75.0) hasta ise semptomların başlangıcından ortalama 2.5 ± 1.3 gün sonra acil servise başvurmuştur. Hastaların klinik belirti ve bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların tıbbi özgeçmişini değerlendirildiğinde; sekizinde (%50.0) hipertansiyon, beşinde (%31.2) diabetes mellitus, üçünde (%18.7) iskemik kalp hastalığı, ikisinde (%12.5) malignite, birer (%6.2) hastada HIV enfeksiyonu, epilepsi ve geçirilmiş serebrovasküler olay varlığı gözlenmiştir. Altı (%37.5) hastanın özgeçmişinde özellik saptanmamıştır. Hastaların ilk değerlendirmesinde genel durumları sekizinin (%50.0) iyi, dördünün (%25.0) orta ve dördünün (%25.0) kötü olarak verilmiştir. Hastaların Glaskow Koma Skalası (GKS) ortalaması 10.4 (min-maks: 6-14) olarak hesaplanmıştır. Yapılan fizik muayenede Kernig ve Brudzinski pozitifliği hiçbir hastada saptanmamış, üç (%18.7) hastada ense sertliği pozitif bulunmuştur.

Hastanemize başvuru sonrası ilk 3 gün içerisinde dokuz hastaya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapılmış ve herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Oniki hastanın yapılan MRG ve difüzyon MRG'de saptanan bulgular Tablo 2'de sunulmuştur. Hipokampus, amigdala ve parahipokampal bölgeyi içeren medial temporal lob tutulumu altı (%50.0) hastada saptanmıştır. Bir (%8.3) hastada ise sol temporomandibular alanda tutulum görülmüştür. Ortalama 4 gün (min-maks: 1-23) sonra elde edilen bulgulara göre hastaların 10'unda (%83.3) bilateral, ikisinde (%16.7) unilateral tutulum görülmüştür.

Hastaların tamamında BOS'ta PCR ile HSV-1 pozitifliği saptanmıştır. BOS incelemesine ait mikroskopik inceleme ve biyokimyasal parametre sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

EEG yapılan 11 hastanın ikisinde (%18.2) patolojik bulguya rastlanmazken bir (%9.1) hastada periyodik lateralize epileptiform deşarj (PLED), sekiz (%72.7) hastada yetersiz temel biyoelektrik aktivite üzerinde keskin (diken) dalgalar saptanmıştır. Bunlardan üçü (%27.3) sol frontotemporal, biri (%9.1) sağ frontotemporal, ikisi (%18.2)'si sağ temporal, biri (%9.1) sol temporal, biri (%9.1) sağ frontal, biri (%9.1) ise sağ temporoparietal bölgeden kaynaklanmıştır. Üç (%27.3) hastada EEG bulguları bilateral özellikte gözlenmiştir. HSV ensefaliti ön tanısıyla tüm hastalara günde 3 defa 10 mg/kg dozunda intravenöz asiklovir semptom başlangıcından sonra ortalama 3.25 günde (min-maks: 1-13) başlanmış ve 21 gün süreyle uygulanmıştır. Dört hastada asiklovir kullanımı sırasında ABH gelişmiş, renal doz ayarlaması ve destek tedavisi ile tedaviye devam edilmiştir.

Bir (%6.2) hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır. İki (%12.5) hastaya intrakranial basıncı azaltmak amacıyla dekompresif kraniyektomi uygulanmıştır.

Bir hastanın 23 haftalık gebe olduğu ve asiklovir ile başarıyla tedavi edilerek sezaryen ile sağlıklı bir bebek dünyaya getirdiği görülmüştür. Uygulanan tedavilere rağmen üç (%18.7) hasta eksitus olmuştur. Dört (%25.0) hasta sekel ile taburcu edilmiştir. Bir (%6.2) hastada hafıza problemi, üçünde (%18.7) ise nöbet geçirme gözlenmiştir.

Dört hasta COVID-19 pandemisi döneminde HSV ensefaliti tanısı almıştır. İki hasta semptomlarının 4. günü, diğer iki hasta ise semptomların ilk günü hastaneye başvurmuştur. Üç hastada eş zamanlı olarak COVID-19 PCR testi istenmiştir ve negatif sonuçlanmıştır. Üç hastada hastaneye başvurduğu anki değerlendirmeye göre ensefalitten şüphelenilip hemen LP yapılmışken, bir hastaya hastaneye yatışının 3. gününde lomber ponksiyon yapılmıştır.

Tablo 1. HSV ensefaliti gelişen hastaların klinik semptom ve bulguları.

Semptom ve Bulgular	Başvuru anında mevcut n (%)	Klinik takiplerinde sonradan gelişen n (%)	Toplam n (%)
Bilinç bulanıklığı / Mental durum değişikliği	13 (81.2)	-	13 (81.2)
Ateş	11 (68.7)	-	11 (68.7)
Bulantı kusma	10 (62.5)	-	10 (62.5)
Baş ağrısı	8 (50.0)	2 (12.5)	10 (62.5)
Konfüzyon / Dezoryantasyon	5 (31.2)	-	5 (31.2)
Nöbet	4 (25.0)	1 (6.25)	5 (31.2)
Yürüyüş bozukluğu / Denge kaybı / Baş dönmesi	2 (12.5)	2 (12.5)	4 (25.0)
Kişilik değişiklikleri/davranış bozuklukları	2 (12.5)	-	2 (12.5)
Afazi / Konuşma bozukluğu	2 (12.5)	-	2 (12.5)
Ekstremitelerde kuvvet kaybı	-	2 (12.5)	2 (12.5)
Koma	1 (6.2)	-	1 (6.2)
Koku halüsinasyonu	1 (6.2)	-	1 (6.2)
Fokal nörolojik defisit	1 (6.2)	-	1 (6.2)

Tablo 2. HSV ensefaliti olan hastalarda standart ve difüzyon ile kraniyal manyetik rezonans görüntüleme yapılan 12 hastada hiperintensite saptanan anatomik bölgeler.

Anatomik bölge		n (%)	n (%)
Temporal	Sağ	3 (25)	12 (100.0)
	Sol	5 (41.7)	
	Bilateral	4 (33.3)	
Frontal	Sağ	1 (8.3)	7 (58.3)
	Sol	1 (8.3)	
	Bilateral	5 (41.7)	
İnsular	Sağ	2 (16.7)	6 (50.0)
	Sol	1 (8.3)	
	Bilateral	3 (25)	
*Medial Temporal Lob	Sağ	3 (25)	6 (50.0)
	Sol	1 (8.3)	
	Bilateral	2 (16.7)	
Parietal	Sağ	1 (8.3)	3 (25.0)
	Sol	1 (8.3)	
	Bilateral	1 (8.3)	
Periventriküler	Bilateral	3 (25)	3 (25.0)
	Oksipital	Sol	

* Hipokampus, amigdala ve parahipokampal bölgeyi içermektedir.

Tablo 3. HSV ensefalitli hastalarda beyin omurilik sıvısının mikroskopik inceleme ve biyokimyasal laboratuvar sonuçları.

Laboratuvar parametreleri	Ortalama değer	Min-Maks.
Lökosit sayısı (mm ³) (n=9)	72.86±70.64	0-200
Eritrosit sayısı (mm ³) (n=9)	102.86±221.56	0-600
Glukoz (mg/dL) (n=15)	73.14±31.58	45-119
*Protein (mg/dL) (n=15)	66.69±30.60	29.8-123

*Protein referans aralığı: 15-45 mg/dL

TARTIŞMA

Yenidoğan dönemi haricinde HSV ensefalitinin neredeyse tamamına, dünya genelinde ölümcül ensefalitin en yaygın nedeni olarak tanımlanan HSV-1 neden olur⁽²⁾. Beyin, periferik bir bölgeden lokal yayılma veya olası viremi yoluyla etkilenir. HSV-1'in ilk periferik enfeksiyon bölgesinden santral sinir sistemine ulaşması için tahminen üç yol vardır. İlk yol, primer orofaringeal enfeksiyon bölgesinden trigeminal veya olfaktör sinirler yoluyla beyne giden yoldur. İkinci mekanizma, periferde ilk enfeksiyonun reaktivasyonu sonrası aynı nöronal yolları içerir. Son mekanizma ise tamamen beyindeki latent *in situ* HSV-1'in reaktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Viremi yenidoğanlarda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda belgelenmiştir. Ensefalit olgularının çoğunluğu virüsün reaktivasyonu sonucu görülmektedir^(4,15).

HSV-1 ensefaliti vaka dağılımının cinsiyete göre değişkenlik göstermediği ve 50 yaş üzerinde en yüksek insidansın görüldüğü bildirilmiştir⁽⁹⁾. Vakalar iki modlu bir yaş dağılımında ortaya çıkar ve vakaların yaklaşık üçte biri 20 yaşından küçüktür⁽³⁾. Çalışmamızda hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte, hastalarda iki cinsiyetin dağılımı yakın bulunmuş ve her dekatta hasta olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda ilkbahar ve sonbahar aylarında daha yüksek bir insidans olmasına rağmen daha geniş epidemiyolojik çalışmalarda mevsimsel değişiklikler bulunmamıştır^(4,5,24). HSV ensefaliti genellikle akut, nadiren subakut başlangıçlıdır. İmmünsüpresif hastalarda HSV-2'ye bağlı ensefalit riski artmıştır⁽²⁾. Çalışmamızda hiçbir kronik rahatsızlığı olmayan altı hastada HSV ensefaliti görülmüştür. HSV ensefalitli hastalar ateş (%90-100), bilinç değişikliği (%97-100) ve baş ağrısı (%70-81) ile başvururlar. HSV ensefalitinin diğer yaygın klinik özellikleri arasında oryantasyon bozukluğu (%70-76), nöbetler (%40-68), davranış veya kişilik değişikliği (%41-87), hafıza bozukluğu (%24-45), motor defisit (%30-40) ve konuşma bozuklukları (%31-59) yer alır. HSV nöroinvaziv hastalığı olan hastalarda daha yakın zamanda yapılan çok uluslu bir çalışmanın sonuçlarına göre, ateş (%83), bilinç değişikliği (%80.2), baş ağrısı (%59.9) ve yönelim bozukluğu (%58.3) ensefalit ile ilişkili en yaygın semptomlardır⁽⁵⁾. HSV ensefalitinin hafif veya atipik prezentasyonu, PCR ile kanıtlanmış vakaların %14 ila %17'sinde bildirilmiştir. Bu hastalarda tipik olarak bilinç düzeyinde hafif bir değişiklik vardır ve nörolojik muayenede fokal bulgu yoktur.

Ancak, fokal özellikler EEG veya beyin görüntüleme çalışmalarında mevcut olabilir. Hastaların %6'sından daha azında "normal" bir başlangıç nörolojik muayenesi bildirilmiştir. Diğer ensefalit tablolarında sıkça saptanan ense sertliği, Kernig ve Brudzinski gibi meningeal irritasyon bulguları HSV ensefalitinde nadir görülen fizik muayene bulgularıdır⁽³⁾. Domingues ve ark.⁽⁸⁾ tarafından yapılan çalışmada, HSV PCR pozitif saptanan hastaların %78'inin GKS ≥ 12 , %28'inde ise GKS 15 bulunmuştur.

HSV, sporadik viral ensefalitin en sık tanımlanan etkeni olmasına rağmen, yine de tüm ensefalit vakalarının sadece yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır⁽³⁾. Herhangi bir kontrendikasyon olmadığı durumlarda lomber ponksiyon yapılarak BOS mikrobiyolojik açıdan incelenmelidir. BOS'ta HSV DNA'sının PCR ile tespiti, HSV ensefalitinin kesin tanısında en sık tercih edilen laboratuvar yöntemidir. Çalışmamıza planlamamız gereği PCR ile doğrulanmış HSV ensefaliti tanılı hastalar alınmıştır. Beyin biyopsisi ile karşılaştırıldığında, BOS HSV DNA PCR'in duyarlılığı %98, özgüllüğü %94'tür. Daha yeni PCR testleri >%95 duyarlılık, >%99 özgüllük sergiler. PCR sonuçlarının, test performansının özellikle erken başvuran hastalarda BOS alınma zamanı göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekir. Hemorajik BOS örneklerinde, porfirin bileşiklerinin varlığının bir sonucu olarak veya hastalığın erken aşamalarında, özellikle semptom başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde yanlış negatif PCR sonuçları ortaya çıkabilir. California Ensefalit Projesi'nde, semptomların başlamasından sonraki 72 saat içinde yapılan BOS HSV PCR test sonuçları negatif olan üç hastada 4 ila 7 gün sonra pozitif test sonuçları elde edilmiştir⁽¹⁾. Buna karşılık, bir başka çalışmada, nörolojik semptomların başlamasından sonraki 72 saat içinde test edilen hastaların %100'ünde HSV PCR pozitif bulunmuştur⁽²⁵⁾. BOS HSV PCR duyarlılığı, antiviral tedavi süresinin bir fonksiyonu olarak azalır; 7 gün veya daha kısa süre tedavi edilen hastalarda %98 pozitif kalır. Duyarlılık devam eden tedavi ile 8 ila 14 günde %47'ye ve 15 günlük antiviral tedaviden sonra %21'e düşer. Bu sonuçlar, asiklovir tedavi süresinin bir fonksiyonu olarak ortaya çıkan BOS viral yükündeki ilerleyici düşüşü yansıtmaktadır. Kantitatif PCR kullanımıyla, asiklovir ile tedavi edilen hastalarda, asiklovirin başlanmasından 19 ± 6 gün (9-28 gün) sonra PCR negatifleşmiştir^(3,21).

BOS biyokimyasal olarak incelendiğinde, glukoz tüketimi olmaksızın protein seviyelerinde yükselme görülür. Hastaların %96-100'ünde lenfosit baskınlığı olan bir BOS pleositozu (>5 beyaz kan hücresi/mm³) vardır. Protein genellikle yüksek (ortalama 80-85 mg/dL) ve glukoz seviyesi ise vakaların %95'inde normal veya hafif düşüktür^(2,3). Bizim çalışmamızda HSV ensefalitinde çoğunlukla lenfositik pleositoz görülürken, bir olguda normoselüler BOS saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Ayrıca doku nekrozu yaygınlığına paralel olarak BOS'ta eritrosit görülebilmektedir⁽⁶⁾. HSV ensefalitinin patolojik değerlendirmesi sıklıkla hemorajik nekroz varlığını gösterse de, biyopsi ile kanıtlanmış HSV ensefaliti ve nonherpetik ensefaliti olan hastalar arasında BOS eritrosit sayıları önemli ölçüde farklılık göstermez⁽³⁾. Çalışmamızda da %62 oranında BOS'ta eritrosit saptanmıştır.

Ensefalit tanısında BT yetersiz olsa da klinik tabloyla uyumlu diğer ön tanıları ekarte etmek ve lomber ponksiyona kontrendike durumları araştırmak için kullanılmaktadır. HSV ensefalitinin özellikle erken dönemlerinde başarısı oldukça düşüktür. Ancak MRG, HSV ensefalitini benzer lezyonlar yapan diğer klinik durumlardan ayırmada BT'ye göre oldukça hassastır^(9,16). Yakınlarda yapılan bir çalışmada HSV ensefalit hastalarının %84'ünde MRG'nin anormal olduğu saptanmıştır⁽³⁾. Ayrıca difüzyon ağırlıklı MRG'nin hastalığın erken evrelerinde daha başarılı olduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Dagsdóttir ve ark.⁽⁶⁾ tarafından yapılan çalışmada, HSV ensefaliti olgularının MRG'sinde %96 temporal lob %21 bilateral hemisfer tutulumu görülmüştür. Gnann ve ark.⁽¹⁰⁾ tarafından yapılan derlemede hastalığın genellikle unilateral olduğu ancak ilerledikçe bilateral olabildiği bildirilmiştir. Ayrıca HSV ensefaliti olgularında genelde medial temporal lob (amigdala, hipokampus ve unkus), infero-frontal lob (cingulate girus ve orbital frontal korteks) ve insular kortekste sıklıkla kitle etkisi benzeri tutulum görülmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda en sık tutulum görülen bölgeler temporal lob, frontal lob ve insular korteks olmuştur. Dört hastaya kinik durum kötülüğü ve instabilite nedeniyle MRG çekilememiştir. Bir hastanın 3. gününde çekilen ilk MRG'de bulguları normal olduğu halde, 8. gün HSV ensefaliti ile uyumlu (sol temporal lobdan kortikal tutulumu ön planda, T2-FLAIR intensite artışı) olarak sonuçlanmıştır.

HSV ensefaliti hastalarında EEG genellikle anormaldir. En yaygın olarak temporal lobları tutan fokal EEG anormallikleri, hastaların %75 - %80'inde görülür⁽³⁾. EEG'de nonspesifik bir bulgu olan yetersiz temel biyoelektrik aktivite üzerinde keskin (diken) dalgalar sık görülse de temporal lobdan kaynaklanan PLED oldukça spesifiktir⁽¹⁶⁾. Singh ve ark.'nın çalışmasında⁽²¹⁾ EEG'de temporal lob (%61.9), tüm yarımküre (%19.0), oksipital (%14.3) ve frontal lob (%4.7) kaynaklı patolojik dalgalar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da en sık temporal bölge kaynaklı dalgalar görülmüştür, oksipital lob kaynaklı patolojik dalga saptanmamıştır.

HSV ensefalitinde destekleyici tedavi uygulanmalı ve şüphe ile birlikte antiviral tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. İntravenöz asiklovir (her 8 saatte bir 10 mg/kg) HSV ensefaliti tedavisinde tercih edilen ilaçtır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) kılavuzuna göre önerilen asiklovir tedavisi süresi 14 ila 21 gündür ve birçok çalışmada ortalama tedavi süresi 21 gündür. Bazı çalışmalarda, HSV ensefalitli hastalarda hastaneye yatıştan sonraki 2 gün içinde asiklovirin başlanması olumlu sonuçla ilişkili bulunmuştur. Fransa'da yapılan bir çalışmada, hastaneye kabul ile asiklovir tedavisinin başlanması arasında ortalama 2 ± 2.7 gün ve semptomların başlangıcı ile tedavinin başlaması arasında ortalama 5.5 ± 2.9 gün gecikme olduğu bildirilmiştir⁽³⁾.

Asiklovire direnç timidin kinaz genindeki mutasyon ile ortaya çıkabilir ve çoğunlukla immünsüpresif hastalarda bildirilmiştir. İmmünkompetan hastalarda çok az vaka bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Foscarnet ve siddofvir, asiklovire direnç durumunda alternatif antiviral ilaçlardır. Bizim vaka serimizde asiklovir direnci düşünülen vaka olmamıştır.

Kortikosteroidlerin hem antiinflamatuvar hem de immünomodülatör etkilerinden dolayı HSV ensefalitinde kullanımı tartışmalıdır. Bazı klinik çalışmalar ve deneysel hayvan modelleri olası faydası nedeniyle önermekle birlikte, steroid tedavisinin kanıtlanmış bir faydası yoktur⁽³⁾. Rutin tedavide yer almasa da belirgin beyin ödemi ve kitle etkisi olan hastalarda kullanılmaktadır⁽⁹⁾. Ayrıca intrakranial basınçta ciddi artışın görüldüğü durumlarda dekompresif kraniyektomi gibi cerrahi uygulamalar ile iyi klinik sonuçlar görülmüştür^(14,17). HSV ensefalitinde intrakranial basınç yönetiminin rolü sistematik olarak araştırılmamıştır; ancak, agresif tıbbi ve cerrahi tedavinin kullanılmasının faydalı olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. Bizim çalışmamızda kortikosteroid ve dekompresyon cerrahisi uygulanan hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve sağlıklı taburcu edilmiştir. HSV ensefalitinde ileri yaş, komorbid durumlar, hastaneye yatmadan önceki semptom süresi, şiddetli bilinç kaybı, MRG'de beyin tutulumunun kapsamı ve hastanede kalış süresi gibi birçok faktör olumsuz sonuca katkıda bulunur⁽³⁾. Bizim çalışmamızda eksitus olan hastalardan biri ilk başvurusundan sonra 75. günde (AML tanısı mevcut), diğer hasta 59. günde (nazofarinks karsinomu öyküsü mevcut), üçüncü hasta ise 80. günde kaybedilmiştir. Bu hastalarda sırasıyla yatışının 4., 2. ve ilk günü asiklovir tedavisi başlanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kanıtlanmış HSV ensefalitli hastalarda ölüm oranı %9 olarak bildirilmiştir⁽²⁰⁾. Gnann ve ark.'nın⁽¹⁰⁾ derlemesinde ise PCR ve asiklovir kullanımı ile HSV ensefaliti mortalite oranının %70'den %10-25'lere düştüğü belirtilmiştir. HSV ensefaliti sonrası dil işlev bozukluğu, yürüme bozukluğu, amnezi, davranış bozukluğu hafıza problemleri ve öğrenme güçlüğü gibi sekeller görülebilmektedir⁽¹⁶⁾. Hjalmarsson ve ark.⁽¹¹⁾ yaptığı çalışmada çalışmamızla uyumlu olarak hayatta kalanlarda %24 oranında nöbet geçirme sekel olarak görülmüştür. Nöropsikiyatrik sekel oranı ise %22 bulunmuştur. Kısa vadeli komplikasyonlar arasında serebral ödem, status epileptikus, kafa içi basınç artışı, aspirasyon pnömonisi, serebral ven trombozu, serebral enfarktüs ve diabetes insipidus bulunur. Uzun vadeli sekeller, değişen şiddette nörolojik kusurları (örneğin, afazi, ataksi, disfazi, amnezi), bilişsel, davranışsal, fiziksel ve nöropsikiyatrik anormallikleri içerir. N-metil-D-aspartat reseptörüne yönelik antikolarla otoimmün ensefalit, tekrarlayan nörolojik semptomlarla başvuran, yakın geçmişte HSE'si olan hastalarda düşünülmelidir⁽³⁾.

Literatürde HSV ensefaliti tanılı gebenin asiklovir ile başarıyla tedavi edilerek sağlıklı bir bebek dünyaya getirdiği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Asiklovir, tedavinin potansiyel faydalarının risklerinden daha ağır bastığı durumlarda gebe hastalarda kullanılabilir. İlk trimesterde asiklovir maruziyeti olan 756 kadınla yapılan prospektif bir çalışmada, fetal malformasyon insidansında herhangi bir artış görülmemiştir⁽²²⁾. Bizim gebe hastamız da asiklovir ile başarıyla tedavi edilmiş ve bebeği sağlıklı doğmuştur.

HSV ensefalitinin tanısı spesifik semptomların olmayışı ve atipik klinik tablolar nedeniyle çoğu zaman zordur. COVID-19 pandemisi bu alanda tanıyı daha da zorlaştırmıştır. COVID-19'lu hastaların %25 kadarında nörolojik belirtiler görülebilmektedir. MRG'de, HSV ensefalitinde tanınan bir bulgu olan tek taraflı medial temporal lob ödemi, HSV yokluğunda COVID-19 hastalarında gösterilmiştir⁽¹²⁾. Bu örtüşme, hastalar için doğru tedavinin başlatılmasında gecikme riski taşır. Traynor ve ark.'nın⁽²³⁾ çalışmasında HSV ensefaliti tanısı alan hasta başlangıçta COVID-19 olarak değerlendirilmiş ve pandemi servisine alınarak takip edilmiştir. Literatürde pandemi döneminde COVID-19 olarak değerlendirilen ve tanıda gecikilen olgu sunumları mevcuttur⁽¹³⁾. Bizim hastalarımızdan dördü pandemi döneminde başvurmuştur. Bu hastaların üçünden COVID-19 nedeniyle PCR alınmış ve negatif sonuçlanmış; ancak, hiçbir hastamız başlangıçta da olsa pandemi kliniğinde takip edilmemiştir.

HSV ensefaliti nörolojik ve enfeksiyöz acil bir durumdur. İlgili hekimin şüphelenmesi, tanı için çalışmaların hızlı yürütülmesi ve erken tanı, tüm şüpheli veya tanı almış vakalarda asiklovirin erken başlanması, morbidite ve mortaliteyi azaltmaya katkı sağlayacaktır. Klinik olarak şüpheli vakalarda fizik muayenede meninks irritasyon bulguları önemli sayıda hastada saptanmayabilir. BOS mikroskopisi ve biyokimyasal analiz sonuçlarının tamamen normal olması HSV ensefalitini ekarte etmemektedir. HSV ensefalitinin nörolojik belirtilerinden önce başlayan sistemik prodromal semptomlar, tanıyı zorlaştırmakta ve gecikmeye neden olmaktadır. COVID-19 döneminde, ateş, takipne ve bilinç değişikliği gibi semptomlar, hipoksi veya COVID-19'un nörolojik komplikasyonu gibi düşünülebilir.

Bilinç bulanıklığı ile başvuran hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Klinik şüphe bulunan hastalarda BOS incelemeleri, kranial MR, EEG beraber değerlendirildiğinde önemli tanısal ipucu sağlar. Tedaviye rağmen yüksek mortalite ve sekel oranları nedeniyle yeni alternatif ilaçlar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 18.11.2021-Karar sayısı: 2021/12-12)

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Fırat University Non-interventional Clinical Researches Ethics Board (date: 18.11.2021- decision number: 2021/12-12)

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, et al. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid *Lancet*. 1991;337(8735):189-92.
2. AK AK, Mendez MD. Herpes Simplex Encephalitis, *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557643/> (erişim tarihi: 20.02.2022)
3. Beckham JD, Tyler KL. Encephalitis, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 10. baskı, s.1226-47, Churchill Livingstone Elsevier (2020).
4. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7.
5. Cag Y, Erdem H, Leib S, et al. Managing atypical and typical herpetic central nervous system infections: results of a multinational study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):568.e9-568.e17.
6. Dagsdóttir HM, Sigurðardóttir B, Gottfreðsson M, Kristjánsson M, Löve A, Baldvinsdóttir GE, Guðmundsson S. Herpes simplex encephalitis in Iceland 1987-2011. *Springerplus*. 2014;3:524.
7. Dodd KC, Michael BD, Ziso B, et al. Herpes simplex virus encephalitis in pregnancy - a case report and review of reported patients in the literature. *BMC Res Notes*. 2015;8:118.
8. Domingues RB, Tsanaclis AM, Pannuti CS, et al. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):86-91.
9. Durmaz-Çetin B, Hasman H. Herpes ensefalitleri. *Klinik Derg*. 2004;17(2):68-71.
10. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(3):13.
11. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Sköldenberg B. Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2007;45(7):875-80.
12. Kremer S, Lersy F, de Sèze J et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology*. 2020;297(2):242-51.
13. Lovati C, Osio M, Pantoni L. Diagnosing herpes simplex-1 encephalitis at the time of COVID-19 pandemic. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1361-4. doi:10.1007/s10072-020-04461-y
14. Maraite N, Mataigne F, Pieri V, Dang T, Diederich NJ. Early decompressive hemicraniectomy in fulminant herpes simplex encephalitis. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb*. 2009;(2):131-3.
15. Nadelman CM, Newcomer VD. Herpes simplex virus infections. *Postgrad Med*. 2000;107(3):189-200.
16. Sabah M, Mulcahy J, Zeman A. Herpes simplex encephalitis. *BMJ*. 2012;344:e3166.
17. Safain MG, Roguski M, Kryzanski JT, Weller SJ. A review of the combined medical and surgical management in patients with herpes simplex encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;128:10-6.
18. Sağmak-Tartar A, Ozer-Balin S, Akbulut A, Gonen M, Demirdag K. A case of Herpes Simplex Virus encephalitis without pleocytosis in cerebrospinal fluid and complicated with intracranial hematoma. *Klinik Derg*. 2020;33(3):327-8.
19. Sauerbrei A. Acyclovir resistance in herpes simplex virus type I encephalitis: a case report. *J Neurovirol*. 2017;23(4):640-1.
20. Sili U, Kaya A, Mert A; HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis, and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol*. 2014;60(2):112-8.

21. Singh TD, Fugate JE, Hocker S, Wijdicks EFM, Aksamit AJ Jr, Rabinstein AA. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *J Neurol*. 2016;263(2):277-89.
22. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(4):201-7.
23. Traynor R, Shanahan B, Walsh J, Ryan A and Pope G. Stroke, COVID-19 infection or herpes simplex encephalitis: a diagnostic dilemma. *Ulster Med J*. 2022;91(1): 56-7.
24. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-27.
25. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, et al. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1154-7. doi: 10.1086/339550.