

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENTİTÜSÜ
VE
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİRAL MENİNGOENSEFALİT OLGULARINDA KLİNİK LABORATUVAR VE PROGNOZ DEĞERLENDİRİLMESİ

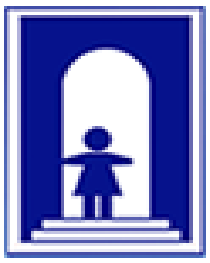
(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özge UMUR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayper SOMER

İSTANBUL-2016





T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENTİTÜSÜ
VE
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİRAL MENİNGOENSEFALİT OLGULARINDA KLİNİK LABORATUVAR VE PROGNOZ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özge UMUR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayper SOMER

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. Rüveyde Bundak ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol olmak üzere, tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayper Somer'e,

Tez yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Uzman Dr. Edibe Pembegül Yıldız, Uzman Dr. Murat Sütçü ve Uzman Dr. Manolya Acar'a,

Asistanlık eğitimim boyunca yol arkadaşlığı ettiğim, her zaman yanımda olan sevgili dostlarım Dr. Cansu Durak, Dr.Ezgi Topyıldız Yılmaz ve Dr. Tuğçe İnce'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki diğer değerli uzman, asistan doktor ve hemşire arkadaşlarıma,

Zor çalışma dönemimde bana her zaman destek olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, benden sevgilerini ve yardımlarını esirgemeyen aileme sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Özge UMUR

Ekim 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **ii**

ÖZET **1**

ABSTRACT **2**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **3**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. Ensefalit, Meningoensefalit, Aseptik Menenjit 5

2.2. Tarihçe 7

2.3. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patogenez 9

2.3.1. Herpes simpleks virus 1 ve 2 10

2.3.1.1. Virusun Yapısal Özellikleri; 10

2.3.1.2. Virusun Replikasyonu, Patogenez ve İmmünitesi; 11

2.3.1.3. Epidemiyoloji 14

2.3.1.4. Tanı Yöntemleri 14

2.3.1.5. Klinik Özellikler 16

2.3.2. Varisella zoster virüs 18

2.3.2.1. Yapısal Özellikleri, Patogenez ve İmmünite 18

2.3.2.2. Epidemiyoloji 19

2.3.2.3. Tanı Yöntemleri 19

2.3.2.4. Klinik Özellikler 20

2.3.3. Sitomegalovirus 20

2.3.3.1. Yapısal Özellikleri, Patogenez ve İmmünite 20

2.3.3.2. Epidemiyoloji 21

2.3.3.3. Tanı Yöntemleri 21

2.3.3.4. Klinik Özellikler 22

2.3.4. Epstein-Barr Virus 22
2.3.4.1. Yapısal Özellikler, Patogenez ve İmmünite 22
2.3.4.2. Epidemiyoloji 23
2.3.4.3. Tanı Yöntemleri 23
2.3.4.4. Klinik Özellikler 24
2.3.5. Human herpes virus 6 25
2.3.5.1. Yapısal Özellikler, Patogenez ve İmmünite 25
2.3.5.2. Epidemiyoloji 25
2.3.5.3. Tanı Yöntemleri 26
2.3.5.4. Klinik Özellikler 26
2.3.6. Enteroviruslar 27
2.3.6.1. Virusun Yapısal Özellikleri, Patogenez ve İmmünite 27
2.3.6.2. Epidemiyoloji 27
2.3.6.3. Tanı Yöntemleri 27
2.3.6.4. Klinik Özellikler 28
2.3.7. Artropod Kaynaklı Viruslar (Arbovirus) 29
2.3.7.1. Virusların Tanımlanması 29
2.3.7.2. Epidemiyoloji 29
2.3.7.3. Tanı Yöntemleri 31
2.3.7.4. Klinik Özellikler 31
2.3.8. Kabakulak 32
2.3.8.1. Yapısal Özellikler, Patogenez 32
2.3.8.2. Epidemiyoloji 32
2.3.8.3. Tanısal Yöntemler 32
2.3.8.4. Klinik Özellikler 33
2.3.9. Kuduz virüsü 33

2.3.9.1. Yapısal Özellikler ve Patogenez 33
2.3.9.2. Epidemiyoloji 34
2.3.9.3. Tanı Yöntemleri 34
2.3.9.4. Klinik Özellikler 34
2.3.10. İnsan immün yetersizlik virusu (HIV) 34
2.3.10.1. Virusun Yapısal Özellikleri, Patogenez; 34
2.3.10.2. Epidemiyoloji 35
2.3.10.3. Tanı Yöntemleri 35
2.3.10.4. Klinik Özellikler 36
2.3.11. Diğer Viruslar 36
2.4. Klinik Bulgular 37
2.5. Tanı Yöntemleri 38
2.6. Tedavi 43
2.7. Prognoz 44
2.8. Korunma 45
3. GEREÇ VE YÖNTEM 46
4. BULGULAR 50
5. TARTIŞMA 64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 75
7. KAYNAKLAR 76
8. ÖZGEÇMİŞ 90
9. EKLER 93
Ek-1 94
Ek-2 95

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Majör DNA ensefalit virusları 9

Tablo 2. Majör RNA ensefalit virusları 9

Tablo 3. MSS enfeksiyonlarında sık görülen belirti ve bulgular 39

Tablo 4. Lomber ponksiyon kontrendikasyonları 40

Tablo 5. Normal BOS bulguları 40

Tablo 6. Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 vakanın başvuru anındaki yakınma ve bulguları 51

Tablo 7. Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan hastaların laboratuvar sonuçları 52

Tablo 8. Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 hastaya uygulanan tedaviler 54

Tablo 9. Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 hastanın yoğun bakımda ve servislerde yatış süreleri ve mekanik ventilasyon süreleri 54

Tablo 10. BOS viral paneli pozitifliği saptanan vakaların başvuru yakınma ve bulguları 56

Tablo 11. BOS vp pozitifliği olan hastaların (n:14) nörolojik görüntüleme sonuçları 57

Tablo 12. Hastaların (n: 14) Hastane yatış, yoğun bakım ünitesi yatış ve mekanik ventilasyon sayı ve süreleri 58

Tablo 13. BOS vp pozitif olan hastaların sekel değerlendirmesi 59

Tablo 14. BOS vp'de HSV-1 saptanan hastalar (n:4) 60

Tablo 15. BOS viral panelinde enterovirus saptanan hastalar (n:5) 61

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Herpes simpleks virus yapısı-elektron mikroskopisi görünümü 11

Resim 2. Kraniyal MRG T2 sekansta sol temporal lobta hiperintensite, beyaz cevherde ödem..... 42

Resim 3. Konjenital CMV hastalığı ve MSS tutulumu. Lineer periventriküler kalsifikasyonlar ve kortikal atrofi. 42

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı 50

Şekil 2. Hastaların başvuru yakınma ve bulguları..... 51

Şekil 3. BOS'ta saptanan viral etkenler 52

Şekil 4. BOS viral panel pozitif hastaların laboratuvar sonuçları 56

Şekil 5. BOS'ta HHV-6 saptanan hastaların başvuru yakınma, bulgu ve sonuçları..... 62

KISALTMALAR DİZİNİ

HIV	: Human immun deficiency virus
AIDS	: Acquired immun deficiency syndrome
SSS	: Santral sinir sistemi
MSS	: Merkezi sinir sistemi
BOS	: Beyin-omurilik sıvısı
BOS vp	: Beyin-omurilik sıvısı viral paneli
EEG	: Elektroensefalografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
HSV-1	: Herpes simpleks virus tip 1
HSV-2	: Herpes simpleks virus tip 2
VZV	: Varisella zoster virus
CMV	: Sitomegalovirus
EBV	: Epstein-Barr virus
HHV-6	: Human herpes virus tip 6
HSV-7	: Human herpes virus tip 7
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
DFA	: Direkt floresan antikor
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
RIA	: Radioimmun assay
EMN	: Enfeksiyöz mononükleoz
Ha	: Heterofil antikor
BL	: Burkitt lenfoma
EBNA-1	: Epstein-Barr virus nükleer antijen-1
WEE	: Batı at ensefaliti
WNV	: West Nil virus
EEE	: Doğu at ensefaliti
VEE	: Venezüella at ensefaliti
LCMV	: Lenfositik koryomenenjit virusu
ark.	: arkadaşları
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
MRKNS	: Metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok

VİRAL MENİNGOENSEFALİT OLGULARINDA KLİNİK LABORATUVAR VE PROGNOZ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Viral meningoensefalit, morbidite ve mortalitesi yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Viral meningoensefalit tanılı hastalarda erken tanı ve tedavisi prognoz açısından son derece önemlidir. Bu çalışmada BOS incelemesinde viral panel çalışılmış ve meningoensefalit ön tanılı hastaların; klinik ve laboratuvar bulguları incelenerek daha erken tanı alınabilirliği araştırılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Temmuz 2013 - Temmuz 2016 tarihleri arasında başvurmuş ve viral meningoensefalit ön tanısı ile BOS viral panel çalışılmış 69 hasta alınmıştır. Hastaların dosyalarından klinik yakınma ve bulguları, laboratuvar tetkikleri, BOS bulguları ve nörolojik görüntülemeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş aralığı 1.5 ay ile 275 ay arasında değişmekte olup 25'i (%36.2) kız, 44'ü (%63.8) erkekti. Hastaların en sık başvuru yakınma ve bulguları; ateş ve bilinç değişiklikleri olup kusma, ishal, konvülziyon, fokal nörolojik bulgu, meningeal irritasyon bulguları, döküntü ve papilödem diğer gözlenen bulgulardı. Hastaların %20.3'ünde BOS'ta viral etken saptandı. En sık viral etken enterovirus (n: 5, %35.7) olup diğer etkenler; HSV-1 (n: 4, %28.5), HHV-6 (n: 2, %14.2), HHV-7 (n: 1, %7.1), CMV (n: 1, %7.1) idi. Bir hastada ise hem HHV-6 hem de HSV-1 etkenleri saptandı. Başvuruda fokal nörolojik bulgu varlığı HSV-1 pozitifliği saptanan hastalarda daha fazla idi.

Sonuç: Meningoensefalit enfeksiyonu geniş kapsamlı ve sistematik yaklaşım gerektiren ciddi bir enfeksiyon hastalığı olmasının yanında acil tanı ve tedavi de gerektiren bir durumdur. Öykü ve fizik muayene bulguları tanı için oldukça önemli ipuçları verebilir. Ensefalit etkeni virusun BOS örneklerinde gösterilebilmesi hastaların tedavi yaklaşım ve sürelerini belirlemede oldukça önemli olup prognozu doğrudan etkileyebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meningoensefalit, ensefalit, BOS viral panel, çocuk.

THE ASSESSMENT OF CLINICAL FEATURES, LABORATUARY FINDINGS AND THE PROGNOSIS OF VIRAL MENINGOENCEPHALITIS CASES

ABSTRACT

Objective: Viral meningoencephalitis is an infectious disease with high morbidity and mortality rates. The earlier diagnose and treatment of the patients with viral meningoencephalitis is extremely important in terms of prognosis. In this study we aimed to find out the probability of earlier diagnosis of the patients, who are preliminary diagnosed of viral meningoencephalitis and have CSF examination for viral panel, by also considering their clinical and laboratory findings.

Patients and methods: In this study, we included 69 patients, who visited Istanbul Medical Faculty, Child Health and Diseases, between July 2013- July 2016 and had CSF viral panel examination because of preliminary diagnose of viral meningoencephalitis. According to the medical records; clinical signs and symptoms, laboratory test results, cerebrospinal fluid and neuroimaging findings were analyzed retrospectively.

Results: The ages of the patients ranged from 1.5 months to 275 months, 25 (36.2%) were female and 44 (63.8%) were male. The most common symptoms and signs of patients were fever and altered mental state. Vomiting, diarrhea, seizures, focal neurological signs, signs of meningeal irritation, rashes and papilledema were the other observed signs. In 20.3% of patients in the CSF examination viral agents were detected. While the most common detected viral agent was enterovirus (n = 5, 35.7%); HSV-1 (n = 4, 28.5%), HHV-6 (n: 2, 14.2%), HHV-7 (n: 1, 7.1%), CMV (n: 1, 7.1%) were the other detected viral agents. In one patient's CSF examination, both HHV-6 and HSV-1 were detected. The presence of focal neurological symptoms at first visit was higher among HSV-1 positive patients.

Conclusions: Meningoencephalitis is a severe infectious disease which requires a comprehensive and systematic approach as well as it should be diagnosed and treated immediately. History and physical examination findings can provide important clues to the diagnosis. In CSF samples, detection of the virus which causes the encephalitis is very significant for determining the duration of treatment and may affect the prognosis directly.

Keywords: meningoencephalitis, encephalitis, CSF viral panel, child.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Merkezi sinir sistemi (MSS), viruslar, bakteriler, mantarlar, parazitler gibi birçok etkenle enfekte olabilir. MSS enfeksiyonları (menenjit, meningoensefalit, ensefalit) kranyum ve spinal kord gibi hayatsal açıdan önemli bölgelerde geliştiğinden yüksek morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Hızlı ilerleme potansiyeli ve kalıcı nörolojik hasar olasılığı nedeniyle çoğunlukla acil tanı ve tedavi gerektirirler (1). Tanı, ön planda beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nın mikrobiyolojik ve biyokimyasal incelenmesi ile konulmaktadır. Uygun ve zamanında başlanan tedavi ile mortalite ve morbidite anlamlı şekilde azaltılabilmektedir (2,3).

Aseptik menenjit, başağrısı, ateş ve ense sertliği gibi bulgularla seyreden, çoğunlukla bakterilerin etken olmadığı meninklerin inflamasyonu ile karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır. Aseptik menenjitte çocukluk çağında etiyolojiden genellikle viruslar sorumludur. İnsidansı mevsimlerle değişiklik gösterebilir ve tipik menenjit bulgularına ek olarak etken olan virusa bağlı spesifik semptomların da görülebildiği enfeksiyonlardır. Aseptik menenjitlerin %50-80'inde enteroviruslar etken olarak bildirilmekle birlikte diğer viruslar arasında Herpes simpleks virus (HSV), Varicella zoster virus (VZV), Sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), kızamık virusu, kabakulak virusu, adenovirus ve rubella virusu gibi viruslar yer almaktadır (4). Viral menenjitler sıklıkla kendi kendini sınırlayan ve tedavisiz de iyileşebilen enfeksiyon hastalıkları olmalarına rağmen belirli klinik durumlarda tedavi gerektirebilmektedirler.

Ensefalit ise sıklıkla viral enfeksiyon sonucu gelişen ve genellikle menenjit ile birlikte seyreden beynin akut inflamasyonudur. Viral ensefalitler, meningeal inflamasyon belirtileri yanında hafif letarjiden konfüzyon ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç değişiklikleri ile karakterizedir. Herpes simpleks virus akut sporadik ensefalitlerin en sık sebebi olmakla birlikte, olguların %10-20'sinde etken enteroviruslardır. Herpes simpleks virus ensefaliti tedavi edilebilir olması nedeniyle ayrı bir önem taşır. Uygun zaman ve sürede antiviral tedavi verilemeyen olgularda mortalite oranı %70'lere kadar ulaşmaktadır (5).

Virusun hücre kültüründe izolasyonu ve BOS'da spesifik antikorun gösterilmesi gibi klasik laboratuvar teknikleri etkenin tespitinde yetersiz olmasının yanında erken tanı şansı da azalmaktadır (6). Son yıllarda viral santral sinir sistemi enfeksiyonlarının erken tanısında, polimeraz zincir reaksiyonu (polimerase chain reaction; PZR) testi gibi moleküler tanı yöntemleri oldukça yardımcıdır (7,8). Polimeraz zincir reaksiyonu yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğundan hızlı sonuçlar vermektedir. Erken tanı sayesinde antiviral

tedaviye erken başlanması morbiditeyi önemli ölçüde azaltmakta ve mortalite oranını da düşürmektedir (9). Tanı hataları, spesifik etkenin tespit edilmemesi veya tedavideki gecikmeler sonucu, etkin tedavisinin olmasına rağmen herpes ensefalitinin komplikasyonları, kalıcı nörolojik sekel olasılığı ve mortalitesi hala yüksek oranlardadır (5).

Bu çalışmada meningoensefalit düşündüren bulgularla başvurmuş olguların başvuru yakınmaları, klinik bulguları, laboratuvar değerleri ve prognozları değerlendirilerek, olguların tanımlanması, erken tanı ve tedavi açısından yol gösterebilecek parametrelerin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ensefalit, Meningoensefalit, Aseptik Menenjit

Ensefalit beyin dokusunun, meningoensefalit ise buna ek olarak meninkslerin de inflamasyonudur. Ensefalitin kesin tanısı beyin dokusunun mikroskopik incelemesiyle konabilir. Etiyolojisi de ancak enfeksiyöz ajanın beyin dokusunda gösterilmesiyle kesinleştirilebilir. Pratikte ise tanı nörolojik bulgular, enfeksiyöz ajanın steril vücut sıvıları gösterilmesi, spesifik enfeksiyonun serolojik kanıtları ve benzer epidemiyolojik veriler yardımıyla konabilmektedir.

Nörolojik bulguların ensefalitle uyumlu olduğu ancak beyinde inflamasyonun olmadığı durumlar ise ensefalopati olarak tanımlanır.

Hastalık, primer ve post-enfeksiyöz/paraenfeksiyöz olarak sınıflandırılmıştır. Primer grupta esas klinik bulgu ensefalittir. Semptomlar enfeksiyon etkeninin MSS'ye yayılması ve çoğalmasının sonucudur. Beyin ve/veya serebellum işlev bozukluğu vardır. Post-enfeksiyöz/paraenfeksiyöz grupta ise MSS dışı hastalıklara bağlı bulgular görülür. MSS bulgularının immünolojik mekanizmalar ile geliştiği düşünülmektedir.

İncelemelere rağmen ensefalit olgularının çoğunda etiyoloji saptanamamaktadır. Viral ensefalitte en sık görülen etkenlerin başında Herpes simpleks virus (HSV) gelmektedir. HSV sporadik fatal ensefalitin en sık etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Enteroviruslar da ensefalitin önde gelen nedenleri olup yaz aylarında epidemi yaparlar. İnfluenza virusları, adenoviruslar, Hepatit B ve C virusları, Kızamık virusu, Arboviruslar, Herpes virus tip 6 ve 7, Kuduz virusu ensefalitin diğer viral etkenleri arasındadır. Ensefalit; Lyme hastalığı, leptospiroz, kedi tırmığı hastalığı, bruselloz, listeriyoz ve mikoplazma enfeksiyonu gibi bakteriyel hastalıklarda da görülebilir. Çeşitli mantarlar ve sıtma gibi paraziter enfeksiyonlar da ensefalit ve meningoensefalite yol açabilir. Aynı zamanda çeşitli profilaktik ve terapötik bağışıklama ajanları ensefalit ve meningoensefalit tablosuna neden olabilir. Bu durumlarda ensefalit immünolojik reaksiyon veya aşıdaki virusun enfeksiyonu veya her iki durumun birlikte gelişmesi sonucu ortaya çıkar. Kuduz, çiçek, tifo, para tifo, sarıhumma, boğmaca, influenza, kabakulak ve kızamık aşılarından sonra ensefalit gelişimi bildirilmiştir.

Aseptik menenjit, meninkslerin yangısal bir süreci olup farklı etiyolojik durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla ani başlangıçlıdır. Kısa ve kendini sınırlayan bir seyir gösterebilir ancak ağır, tekrarlayıcı, ilerleyici seyrederek ciddi hasar ve ölümle de sonuçlanabilir. Beyin-omurilik sıvısında (BOS) pleositoz varlığı, protein artışı, Gram

boyamada mikroorganizma gösterilemeyişi ve kültürde üreme olmamasıyla karakterizedir. Sinüzit, otit gibi parameningeal bir enfeksiyon odağı saptanamaz.

Viruslar aseptik menenjitin en sık etkenleridir. Enteroviruslar 80'den fazla serotipi bulunan RNA viruslarıdır ve viral menenjitte %85 olguda etken olarak belirlenmiştir. Arboviruslar eklembacaklılarla taşınır, özellikle yaz aylarında hayvanlarda (at ensefaliti) ve insanlarda meningoensefalit yaparlar. Bazı bakteriler aseptik menenjit etkeni olabilirler. En önemli bakteriyel aseptik menenjit nedeni tüberkülozdur. Tedavinin erken başlanması sıklıkla tam iyileşme ile sonlanırken tanının gecikmesi veya yetersiz olması kalıcı nörolojik sekellere neden olabilir. Lyme hastalığı, bruselloz, riketsiya enfeksiyonları, leptospiroz da bakterilerin yol açtığı ve hayvanlardan bulaşan aseptik menenjit durumlarıdır. Klamidya ve mikoplazma enfeksiyonları, mayalar, küf mantarları ve bazı paraziter enfeksiyonlar da aseptik menenjit etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedirler.

En sık yaz ve sonbahar başında görülen enteroviral menenjit, aseptik menenjitin klinik bulgularının bir prototipi olarak kabul görmektedir.

Aseptik menenjitte BOS'ta lökosit sayısı sıfır ile birkaç bin arasında değişir. Başlangıçtaki nötrofil hâkimiyetinden sonra ortalama iki gün içinde lenfosit artışı gözlenir. Olgularda hafif protein artışı ve glukoz düşüklüğü görülebilir. Bakteriyel ve viral enfeksiyon birlikte olabilir ve bu sebepten BOS incelemesinin tekrarı gerekebilir.

Ayırıcı tanıda birçok enfeksiyon hastalığı akla gelmelidir. Spiroketler (Lyme hastalığı, leptospiroz, sifiliz, borrelioz), mikobakteriler, mantarlar, brusella, *Mycoplasma pneumoniae'*ya bağlı ve kısmen tedavi edilmiş bakteriyel menenjit viral menenjite benzer özelliklerle ortaya çıkabilir. Sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu, Kawasaki hastalığı, immün modülatör ilaç ve intravenöz immünglobulin kullanımlarının da aseptik menenjit ile ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Özgün tanıya ulaşabilmek için anamnez çok önemlidir.

Olgularda başlangıçta ve saptanmaları halinde 10-21 gün sonra tekrarlanan serolojik inceleme ile antikor titresinde artışın gösterilmesi; arbovirus, lenfositik koryomenenjit virus, ensefalomiyokardit virusu, leptospira, borrelia, riketsiya, mikoplazma, toksoplazma enfeksiyonlarında anlamlıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler tanı yöntemleri ile de enteroviruslar, HSV, suçiçeği, human herpes virus 6, parvovirus ve rotavirus tayini yapılabilir (10).

2.2. Tarihçe

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarından başlıcaları menenjit, meningoensefalit ve ensefalittir. Menenjit, meninkslerin yangısı için kullanılan bir terimdir ve çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu düşünülmektedir. Bu inflamasyonun beyin parenkiminde olması ensefalit, beyin parenkimi ile birlikte meninksleri de kapsadığı durum ise meningoensefalit olarak isimlendirilir. Viruslar, bakteriler, mantarlar, kimyasal ajanlar, intravenöz immünglobulin gibi ilaçlar, sitokin akışını uyararak bu inflamasyonu tetikleyebilirler (3,11).

Beyin; BOS içinde asılı durumdadır ve piameter, araknoid (leptomeninks), duramater (pakimeninks) olarak adlandırılan üç tabakadan oluşan meninksler ile sarılmıştır. Mikroorganizmalar sıklıkla üredikleri ilk odaktan kan yolu ile SSS'ye ulaşarak, konakçının immün durumuna göre enfeksiyon oluştururlar (2,13).

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, yüksek mortalitesi ve önemli klinik özellikleri nedeni ile yüzyıllardır bilinen hastalıklar olmalarına rağmen uzun yıllar boyunca tam bir tanımlama yapılamamıştır.

Hipokrat, iç kulak enfeksiyonlarının intrakraniyal yayılımını gözlemlemiş, ancak ilk tanımlama 16. yüzyılda yapılmıştır. Avrupa'da ilk kez menenjit, 1805 yılında Cenevre'de serebrospinal ateş, 1806 yılında Kuzey Amerika'da ise benekli ateş olarak tanımlanmıştır. Ancak menenjitin tanısal olarak kabul edilen meningismus bulgusu ilk olarak 1910 yılında Nathan Strong tarafından tanımlanmıştır. 1882 yılında Vladamir M. Kernig ve 1909 yılında ise Joseph Brudzinski tarafından diğer meningeal irritasyon bulguları bildirilmiştir. Kesin tanı için gerekli olan BOS örneklemesi ise ilk kez Heinrich Quincke tarafından uygulanmıştır (14,15).

Etken olarak sıklıkla virusların sorumlu olduğu ensefalit vakaları, hayvanlarda daha önceleri gösterilmiş olmasına rağmen insanlarda 20. yüzyılın başlarından itibaren ifade edilmeye başlanmıştır. Bu dönemde insanlarda St. Louis ensefalit virusu gibi etkenler tanımlanmıştır. Bugün için, Herpes viruslar, enteroviruslar, arboviruslar, adenoviruslar, kabakulak virusu, kızamık virusu, kızamıkçık virusu, influenza virus, kuduz virusu gibi pek çok virus, meningoensefalit etkeni viruslar olarak bilinmektedir.

Viral meningoensefalitte en sık karşılaşılan etkenlerden olan herpes simpleks virusunun, tanımındaki herpes kelimesi, yunanca 'to creep' sürüntü – sürülme anlamına gelmektedir. İlk kez bir üst solunum yolu enfeksiyonu olan olguda herpes febrilis Romalı fizikçi Herodotus tarafından tanımlanmıştır (16). Herpes simpleks virusuna bağlı oluşan oral-labial lezyonların

diğer insanlara bulaştığı ise 19. yüzyılın sonlarında ortaya konmuştur. Yirminci yüzyılın ilk yıllarında virus başarılı bir şekilde tavşanlara bulaştırılmış ve HSV in vitro olarak 1925 yılında üretilmiştir (17).

Herpes ensefalitinin 1926 yılında Mathewson Komitesi tarafından ilk olarak öne sürülmesinden ve herpes simpleks virusunun beyin dokusunda yaptığı histopatolojik değişikliklerin tanımlanmasından sonra Amerika Birleşik Devletleri'nde herpes ensefalitinin sporadik ölümcül ensefalitlerin en sık sebebi olduğu rapor edilmiştir (18). Bu rapordan yaklaşık 14 yıl sonra Smith ve ark. (19), beyin dokusu incelemelerinde HSV enfeksiyonlarında görülen intranükleer inklüzyon cisimciklerini tanımlamış ve aynı yıl aynı araştırmacılar tarafından HSV izole edilmiştir. İlk kez 1944 yılında Herpes simpleks ensefaliti düşünülen bir yetişkin hastanın beyin biyopsisinde temporal lobta hemorajik lezyonlar tanımlanmıştır. Patolojik lezyonların sol temporal lobda bulunması, lenfositlerle dolu perivasküler alan ve sayısız küçük kanama odakları, bu hastada dikkat çekici bulgular olarak kaydedilmiştir. 1960'lı yıllarda Nahmias ve ark. (20), HSV'nin 2 alt tipi olduğunu, HSV-1'in ensefalit gibi 'belden yukarı bölgede' görülen enfeksiyonlara, HSV-2'nin ise genital enfeksiyonlar gibi 'belden aşağı bölgede' enfeksiyonlara yol açtığını ileri sürmüşlerdir.

Herpesviridea ailesinin diğer üyeleri, VZV, HHV-6, CMV ve EBV sağlıklı çocuklarda ortaya çıkan menenjit ve ensefalitlerin etkenleri arasındadır (21). Moleküler yöntemlerin yaygınlaşmasıyla bu virusların MSS enfeksiyonlarındaki rolü daha kolay anlaşılır hale gelmiştir. VZV uzun bir geçmişe sahip olmakla birlikte, tarihsel verilerin çoğu VZV'nin sebep olduğu lezyonlar ile çiçek hastalığının karıştırıldığını ortaya koymaktadır. Bu durum ilk kez 18. yüzyılda fark edilmiş ve Heberden tarafından iki hastalığın farkları tanımlanmıştır. 1888 yılında, suçiçeği ve herpes zoster tablolarının aynı etken ile ortaya çıktığı Bokay tarafından öne sürülmüştür. 1952 yılında ise Weller ve Stoddard suçiçeği ve zonalı hastalardan izole edilen virusların aynı özelliklerde olduğunu kanıtlamıştır.

1989 yılında Takahashi ve ark. (22) da ilk kez yaban VZV suşunu attenüe ederek canlı aşı geliştirmişlerdir. Aşının geliştirildiği yaban virus suşu, 3 yaşında suçiçeği geçiren, Oka isimli bir çocuğun veziküllerinden elde edilmiş ve aşı Oka suşu olarak adlandırılmıştır. Günümüzde kullanılan suçiçeği aşısı da VZV'nin hücre kültürlerinde atenüasyonu ile elde edilen Oka suşudur (22).

2.3. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patogenez

MSS enfeksiyonlarının etiyolojik dağılımı; yaş, mevsimsel özellikler, coğrafi özellikler, toplumun aşılanma durumu, genetik yapı ve sosyoekonomik seviye gibi etkenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (15,23). Viral ensefalitlerin insidansı etken patojene ve coğrafi duruma göre değişse de ortalama yılda 100,000 kişide 8.8 - 12.6 vaka olarak görülmektedir. Etkili aşılama politikaları sayesinde kızamık, kabakulak ve polio gibi çocukluk çağı hastalıklarına bağlı ensefalitlerin insidansı büyük ölçüde azalmıştır. Tablo 1 ve 2'de majör etkenler özetlenmiştir.

Tablo 1. Majör DNA ensefalit virusları

Herpesviruslar	Human Herpes virus-1, Human Herpes virus-2, Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus, Varicella zoster virus, Human Herpes virus-6
Adenoviruslar	Adenovirus

Tablo 2. Majör RNA ensefalit virusları

Togaviruslar (Arbovirus)	Batı at ensefalit virusu, Doğu at ensefalit virusu, Venezüella ensefalit virusu
Flaviviruslar (Arbovirus)	Japon B ensefalit virusu, St. Louis ensefalit virusu, Batı Nil ateşi, Kene ensefaliti virusu
Bunyavirus (Arbovirus)	Kaliforniya ensefalit virusu
Reoviruslar (Arbovirus)	Kolorado kene ateşi virusu
Picornaviruslar (Enterovirus)	Poliovirus, Coxsackie virus, Echovirus
Paramiksoviruslar	Kızamık virusu, Kabakulak virusu
Orthomiksovirus	İnfluenza virusu
Rhabdoviruslar	Kuduz virusu
Retroviruslar	HIV
Arenoviruslar	LCMV

Herpesviridea Ailesi;

Herpesviruslar, çift zincirli DNA içeren zarflı, büyük boyutlu DNA viruslarıdır. Herpesviruslar tipik olarak primer enfeksiyondan sonra latent enfeksiyonlara sebep olurlar.

Sıklıkla enfeksiyonlar semptomatik seyrederken, immün süpresif olgularda enfeksiyonların morbiditesi ve mortalitesi artış göstermektedir. Herpesvirusların onkojenik etkileri de bilinmektedir. Başta lenfoma olmak üzere pek çok malignite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Herpesvirus ailesi konak profili, replikasyon döngüleri, sitopatolojileri ve latent enfeksiyonlarının özelliklerine göre alfa-herpesviruslar, beta-herpesviruslar ve gama-herpesviruslar olarak üç grupta incelenmektedir.

Alfa-herpesviridea grubunda HSV-1, HSV-2 ve VZV yer alır. Bu viruslar, duyusal gangliyonlarda latent enfeksiyon oluştururlar. CMV, HHV-6, HHV-7 ise beta-herpesvirus alt grubunda yer alırlar. Bu türler, sınırlı konak profiline sahiptir, lenforetiküler hücrelerde latent olarak kalabildiklerinden yaşam döngüleri uzundur. B lenfositlerine tropizm gösteren ve lenfoid dokularda latent olarak kalabilen 3. alt grup olan gama-herpesviruslar ise EBV ve Kaposi sarkoma ile ilişkili herpesvirus olan Human herpesvirus-8 (HHV-8) dir.

2.3.1. Herpes simpleks virus 1 ve 2

2.3.1.1. Virusun Yapısal Özellikleri

Herpes simpleks virus çift iplikli lineer yapıda DNA içeren, ikozahedral kapsid simetrisine sahip, zarflı virusudur. Zarflı virus 120-200 nm çapında, genomu 152,000 baz çifti uzunluktadır. Virus genomunu ikozahedral simetride 162 kapsomerden oluşan 100-110 nm çapında bir kapsid çevrelemektedir (Resim-1).

En dışta yer alan zarf glikoprotein yapısında olup, kapsid ve zarf arasında tegument adı verilen boşluk yer almaktadır ve virusun replikasyonu, konak dokuya tutunması ve bağışıklık sisteminden kaçabilmesinde görev alan viral proteinleri içermektedir. Tüm zarflı viruslar gibi HSV'de deterjan, asit ve kurumaya dayanıksızdır. HSV'nin viral genomu, DNA bağımlı DNA polimeraz, deoksiribonükleaz, timidin kinaz, ribonükleotit redüktaz ve proteaz enzimlerinin de aralarında olduğu yaklaşık 80 farklı viral protein sentezleyebilmektedir. Ribonükleotit redüktaz, virusun çoğalmasında, timidin kinaz ise viral genomun replikasyonunda görev yapan enzimlerdir. HSV tarafından sentezlenen glikoproteinler, virusun konak hücrelere tutunmasında (gB, gC, gH), füzyonunda (gB) ve konakçının bağışıklık sistem hücrelerinden korunmasında (gC, gE, gI) önemli role sahiptirler.

HSV'de nükleokapsid yapısının etrafında konak hücre nukleus membranından kazanılmış lipid zarf üzerinde poliaminler, lipidler ve glikoproteinler bulunmaktadır. Bu glikoproteinler 12 adettir ve gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gK, gL, gM, gJ ve gN olarak

isimlendirilmişlerdir. Glikoproteinler antijenik yapıdadır ve konakta immün yanıt oluşturmakta, her virusa ayırt edici özellik kazandırmaktadırlar. HSV-1'de gD, gG ve gJ bulunurken, VZV'de bu proteinler bulunmaz. Bütün herpes viruslarda ise gB, gH, gL ve gM bulunmaktadır. Glikoproteinlerin, virus partikülünün hücre içine girişi, hücreden hücreye geçişi, virus tarafından indüklenen hücrelerin füzyonu ve immün sistemden saklanmak gibi önemli görevleri vardır (12).



Resim 1. Herpes simpleks virus yapısı-elektron mikroskopisi görünümü

2.3.1.2. Virusun Replikasyonu, Patogenez ve İmmünitesi

HSV'nin konak hücre ile ilk teması hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfat veya kondroitin sülfat proteoglikanlarına gC glikoproteininin bağlanması ile başlar. Diğer bir glikoprotein olan gB de konak hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfata bağlanabilmektedir. gC bulunmadığı zamanlarda ise hücre yüzeyine bağlanma görevi gB bağımlıdır. gB ve gC olmayan viruslar konak hücreye bağlanamazlar. HSV-2 virusunun yüzeyinde bulunan gB glikoproteininin, hücreye tutunması için gerekli olan majör glikoprotein olduğu düşünülmektedir. Herpes viruslar, hücre membranının füzyonu ve viral zarf aracılığı ile hücre içine girerler. gB, gD ve gH, HSV'nin hücrelere penetre olması için gerekli olan glikoproteinlerdir.

Virusun konak hücreye girişi zarf yüzeyinde bulunan glikoproteinler aracılığı ile olmaktadır. Oniki viral zarf glikoproteininden en az dört tanesinin koordineli çalışması gerekir. Bunlar gB, gD ve gH-gL heterodimeridir. Glikoprotein B ve C konak hücre yüzeyine tutunur. Glikoprotein B, hücre yüzeyinde bulunan heparan sülfat glikoproteinlerine veya heparan sülfattan bağımsız virusun hücreye tutunmasını sağlayan bilinmeyen bir gB reseptörüne bağlanır (24). Glikoprotein C, heparan sülfata veya kondroitin sülfata bağlanarak hücre yüzeyine tutunmayı sağmaktadır. Glikoprotein-heparan sülfat etkileşimi çok önemli olmasına

karşın hücre kültüründe enfeksiyon oluşması için şart değildir. Glikoprotein B'den yoksun mutantlar hala enfeksiyöz olmakla birlikte, hücreye bağlanma kapasiteleri düşüktür (25). Her ikisinden de yoksun mutantların ise hücre membranına bağlanması oldukça azalmıştır.

Sonrasında hücre içindeki kapsid nukleusa doğru göç eder (26). Bu sırada lineer olan viral DNA nukleus içinde sirküler hale gelir. Aktif enfeksiyon sırasında HSV gen ekspresyonu kompleks aşamalardan geçer. Viral DNA, konak hücrenin RNA Polimeraz II enzimini kullanma suretiyle biyosentezi başlatır.

Viral genomun transkripsiyonu çok erken (α; alfa), erken (β; beta) ve geç (γ; gama) olmak üzere üç fazdan oluşmaktadır (27). Her faz bir sonrakine geçmek için şarttır. İlk önce ekprese edilen genler 'çok erken (alfa faz)' genleridir. Bu evrede oluşan proteinler viral genomun ekspresyonunun ileri aşamalarını indükler ve transkripsiyonu başlatır (28). Çok erken gen ürünleri, erken viral genlerin transkripsiyonunu sağlayan ve DNA sentezini stimüle eden DNA bağlayan proteinlerdir. Çok erken (α) proteinlerin konak hücre transkripsiyonunu aktive etmesi ile erken (β) genler eksprese olur. Erken genlerin ekspresyonu sonrasında viral DNA replikasyonunda görev alan proteinlerin sentezi sağlanır. Erken proteinler enfekte hücrede belirli bir seviyeye ulaşması ardından viral DNA replikasyonu başlar (29). Bazı erken viral proteinler ise yeni sentez edilen viral genomun tamirinde görev alan enzimlerdir. Erken proteinler ile viral DNA replikasyonu başlar ve replikasyonun yüksek seviyelere ulaşması hücreyi virionu oluşturmak için geri dönüşümsüz bir yola yönlendirir. DNA replikasyonunun başlaması ile geç genler (γ genler) de eksprese edilir ve virionun yapısal proteinleri sentezlenir. DNA replikasyonu ve geç genlerin transkripsiyonu nükleusta olan replikasyon bölümünde gerçekleşir. Geç proteinlerin sentezi ile oluşan yapısal proteinler, kapsidi oluşturmak için nukleusta toplanırlar. Diğer viral proteinler ise, kapsid içinde paketlenmesini sağlarlar (30). Matür hale gelen kapsid iç nükleer membrana doğru tomurcuklanır. Bu tomurcuklanma ardından kapsidin çevresinde geçici bir zarf oluşur. Geçici zarf dış nükleer membran ile birleşir, kapsid nukleus dışına çıkar, ardından kalıcı zarf oluşur, plazma membranı etkileşime girmesi ile de virion hücreden salınır.

Primer herpes virus enfeksiyonları sıklıkla virus içeren sekresyonların direk teması sonucu veya otoinokülasyon yoluyla oluşur. HSV tahrip olmuş deriden veya müköz membranlar aracılığıyla vücuda girer. Primer HSV enfeksiyonları sıklıkla asemptomatik seyrederler, klinik olarak belirgin bir lezyon gözlenmeyebilir. HSV sıklıkla ektodermal orijinli hücreleri enfekte etme eğilimindedir. HSV patogenezinde, nörovirulans ve latensi, virusun en önemli iki özelliğidir (31).

HSV genellikle lokalize enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Başlangıç evresinde lokal immün cevap, IFN-α ve IFN-β, aktif doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar gibi spesifik olmayan savunma mekanizmaları ve sonrasında sitotoksik-T hücreleri gibi spesifik cevabı kapsamaktadır. İnterferonlar, enfekte hücre ve çevre hücrelerde antiviral cevabı indükler. Antiviral etkilerine ek olarak IFN'lar güçlü immün modülatördürler, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin aktivasyonuna aracılık ederler. Ayrıca sitotoksik-T hücrelerini aktive eder, hücre yüzeyindeki kostimülatör molekülleri indükler, MHC Class I ve II moleküllerinin ekspresyonunu artırır, sitokin sekresyonunu stimüle eder ve lokal inflamasyonu arttırırlar (32). Enfeksiyona karşı savunmada ilk sırada doğal öldürücü hücreler yer alırlar. Doğal öldürücü hücreler, patojen ile enfekte hücreleri sitotoksik-T hücre yanıtından önce lizise uğratırlar. Bu hücreler ayrıca insanlarda herpes viruslara bağlı hastalıkların iyileşmesinde de önemli rol oynamaktadır. Öyle ki doğal öldürücü hücrelerin aktivitesi azalması halinde ciddi herpetik hastalıklar görülebilmektedir (33). Makrofajlar gibi diğer mononükleer hücreler enfeksiyon bölgesinde aktive olarak IFN-γ ve interlökinler gibi immün medyatörlerin salınımını sağlarlar. Makrofajlar özellikle antikor bağımlı hücresel cevapta ve antijen sunumunda önemli rol oynamaktadırlar. Antijen sunan hücreler MHC Class I ve II eksprese ederek antijen-spesifik T hücre aktivasyonunda uyarıcı etki gösterirler. Dendritik hücreler ise en güçlü antijen sunan hücrelerdir (34). Uyaran ile karşılaşma halinde yüzeylerindeki MHC Class II ve kostimülatör molekülleri artırarak olgun dentritik hücrelere farklılaşarak lenf nodlarına doğru hareket ederler. Lenf nodunda antijenleri Th lenfositlerine sunarlar. Diğer bir grup olan plazmositoid dentritik hücreler interferon sekresyonu artırır. HSV ve dendritik hücreler arasındaki ilişki incelendiğinde, HSV'nin immün sistemden kaçabilmesi için dendritik hücre fonksiyonlarının baskılanması gerektiği düşünülmektedir (35).

Humoral immün cevap, HSV enfeksiyonu ile birlikte başlar. HSV karşı mukozal immün cevapta en fazla bulunan antikorlar, plazma hücrelerinden salınan IgA antikorlarıdır. HSV spesifik IgA antikorları üçüncü gün görülmeye başlar, altıncı haftada pik yapar ve enaz6 hafta ortamda bulunur ve seviyeleri giderek azalır (36).

Histolojik olarak ise herpetik lezyonlarda derinin bazal tabakasında, intranükleer inklüzyon cisimcikleri (Cowdry A cisimcikleri), multinükleer dev hücreler, kromatin azalması, akut inflamatuvar reaksiyon ve nekroz görülür. Uygun şartlarda konak hücre cevabı bu evrede virusun yayılımını sınırlar enfeksiyöz ajanı nötralize eder (37).

Virus, primer enfeksiyon sırasında enfeksiyon bölgesini innerve eden duysal ve otonom sinir uçlarına alınır. Sonrasında virus, aksonlar boyunca retrograd olarak ilerleyip yaşam boyu

latent olarak kalacağı nöronun gövdesine ulaşır (37). Bu retrograd taşınma sırasında virus konak hücrenin miktotübüllerini kullanarak hareket eder. Primer enfeksiyonu takiben virus, trigeminal, superior servikal, vagal, torasik, lumbar ve sakral gangliyonlar olmak üzere duysal gangliyonların dorsal köklerinde latent enfeksiyon oluşturur (38).

HSV reaktivasyon döneminde duysal sinirlerden anterograd bir akımla kütanöz bölgeye gelir ve tekrar epitel hücrelerini enfekte eder (39). İmmün süpresyon, stres, travma, ultraviyole ışık, menstrüasyon reaktivasyona sebep olduğu düşünülen durumlardır (40). Reaktivasyon sıklığı, etkilenen anatomik bölge ve viral subtip arasındaki ilişkiye bağlı olarak değişebilir. Konağa ait özellikler reaktivasyon oranlarını etkilemektedir. İmmün yetersizliği olan hastalarda reaktivasyon daha sık ve daha ciddi olabilmektedir. HSV, yenidoğanlar, HIV ile enfekte kişilerde ve organ transplantı yapılan olgularda sistemik enfeksiyon oluşturmaya eğilimlidir. Virusun viseral organlara yayılımı yaşamı tehdit eden bir durum olabilir (41).

2.3.1.3. Epidemiyoloji

Tek doğal konağı insan olan Herpes simpleks virusun neden olduğu enfeksiyonlar, bütün dünyada yaygın olarak görülmektedir. Enfeksiyon kaynağı sıklıkla semptomatik herpetik lezyonu olan hastalar veya tükürüklerinde virus taşıyan asemptomatik (%1-5) kişilerdir. Yapılan çalışmalar, dünya genelinde tüm yaşlarda nüfusun, %65-90 oranında HSV-1 veya 2 ile enfekte olduğunu göstermektedir. Ülkemizde ise HSV-1 için %96, HSV-2 için %5.5 oranında seroprevalans bildirilmiştir. Dünyada bütün ensefalit vakalarının %5-10'u Herpes ensefalitidir. Yıllık insidans 0.2–0.4/100,000 arasındadır. Olguların %90'ından fazlasında etken HSV-1 olarak gösterilmiştir.

2.3.1.4. Tanı Yöntemleri

HSV enfeksiyonlarının çoğunda lezyonlar tipiktir ve olgular asemptomatik değil ise tanı klinik olarak büyük ölçüde konulabilir. Fakat her olguda klinik tanı yeterli olmaz. Ayrıca erken tanı ve tedavi, neonatal herpes enfeksiyonları ve herpes simpleks ensefaliti gibi ciddi enfeksiyonlarda önemlidir.

HSV enfeksiyonlarının tanısında; hücre kültürü, histolojik inceleme, serolojik yöntemler, viral DNA tespiti veya HSV spesifik enzimlerinin tespiti kullanılmaktadır. Tanı için, vezikül içi sıvı, boğaz sürüntüsü, konjunktiva kazıntısı, lezyon kazıntısı, doku ve BOS ve serum örneklerinden faydalanılmaktadır (42). Tanıda elektron mikroskopisi, boyalı preparat veya antikor işaretli floresan boyama yöntemleri direkt numune üzerinde uygulanabilir yöntemlerdir. Tzanck yayması yönteminde lezyondan direkt alınan örnek preparat Wright, Giemsa,

Papanicolaou gibi boyalarla boyanmaktadır. Bu preparatın mikroskobik incelemesinde, "Çok çekirdekli dev hücreler" veya "intranükleer inklüzyonların görülmesi" HSV veya VZV enfeksiyonu lehine bir bulgudur. Hızlı ve kolay olan bu yöntemin duyarlılığı düşüktür, bu yöntemle HSV ve VZV ayrımı yapılamamaktadır. Örnekte yeterli miktarda hücre bulunması halinde floresan antikorlar ile viral antijenler aranabilir.

HSV enfeksiyonları için en duyarlı ve spesifik tanı yöntemi virusun izolasyonudur. HSV hücre kültürlerinde oldukça kolay üretilebilmektedir. İmmünohistokimyasal testler ve direkt floresan antikor (DFA) testi ile hücre kültüründe viral antijenlerin tespiti ve virus tiplendirilmesi yapılabilmektedir. DFA testinde hücre kültüründe saptanan viral antijenler monoklonal antikorlarla ile işaretlenerek mikroskopta değerlendirilmektedir. Neonatal herpes olgularında %40 oranla viral kültürde etken gösterilebilirken, herpes simpleks ensefaliti tanısı almış büyük çocuklarda bu oran %2-4'tür. Viral kültürlerde etkenin gösterilememesi ise herpes virus enfeksiyonlarını dışlamaz (43). Tanıda HSV'ye karşı oluşmuş antikorların tayininde, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), indirekt immünofloresan, nötralizasyon, kompleman birleşmesi, hemaglütinasyon ve radioimmun assay (RIA) gibi serolojik yöntemler kullanılmaktadır (43).

Günümüzde serum örneğinden primer enfeksiyon ile reaktivasyon/reenfeksiyon ayırımına imkan sağlayan HSV IgG avidite testleri mevcuttur. Primer enfeksiyondan sonra oluşan antikorlar, düşük aviditeli iken birkaç ay içinde avidite artış göstermektedir. Sıklıkla HSV-2 için kullanılan bu testler, primer enfeksiyonu, rekürren veya primer olmayan ilk epizodu ayırt etmede önemli bir gösterge olarak kullanılabilmektedir. HSV-2 IgG düşük antikor avidite düzeyleri, primer enfeksiyon lehinedir ve neonatal enfeksiyonlar için artmış riski gösterir. Yüksek antikor avidite düzeyleri ise daha önce geçirilmiş yada tekrarlayan enfeksiyon düşündürür ve neonatal enfeksiyon riskinin düşük olduğunu gösterir.

Mortalite ve morbiditesi açısından en ciddi Herpes enfeksiyonu olan ensefalit tablosunda erken tanı oldukça önemlidir. Hastalığın başlangıç belirti ve bulgularının nonspesifik olması tanıyı geciktirebilmektedir.

HSV ensefalitlerinde serum HSV antikorlarının ölçümü tek başına yeterli bir tanı yöntemi değildir.

Herpes ensefaliti tanısındapolimeraz zincir reaksiyonu (PZR) bugün için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Kültür ve DFA yöntemlerine göre duyarlılığı oldukça yüksektir (44).

HSV, BOS'da viral kültür ile %5 seviyelerinde tespit edilebilirken, PZR ile az sayıda virus olması durumunda bile hedef genetik materyal amplifikasyonu sayesinde tespit edebilmektedir (45). Hedef özgüllüğünü artıran, kontaminasyonu azaltan rt-PZR'nin geliştirilmesiyle de bu yöntem, daha kolay ve standardize bir hal almıştır.

PZR yöntemi sayesinde sadece virusun varlığı değil aynı zamanda nörovirulans genlerinin tespiti, bu virus tarafından oluşan MSS enfeksiyonlarına konağın cevabı ve HSV'nin antiviral ilaçlara karşı fenotipik direnci ile genotipik direnci arasındaki korelasyonun anlaşılmasını mümkün hale gelmiştir (46). PZR, viral enfeksiyon (HSV DNA pozitif) ile post-enfeksiyöz immünolojik olayların (HSV DNA negatif) birbirinden ayırt edilmesine de olanak sağlamaktadır (47). Bugün artık kantitatif BOS PZR analizleri MSS'deki enfeksiyonun ciddiyetini kavramak, antiviral tedaviyi takip etmek ve akademik çalışmalarda testlerin standardizasyonunu sağlamak için kullanılmaktadır. Meningoensefalit düşünülen hastalarda, nörolojik semptomların ortaya çıktığı 1-2 gün içinde PZR ile de pozitif sonuç alınabilmekte, 2 - 4 hafta arasında ise DNA tespiti sağlanabilmektedir (47). Günümüzde, bakteriyel, viral ve paraziter çok sayıda etkenin rol aldığı ve halen neredeyse %70 oranda etiyolojik ajanın belirlenemediği MSS enfeksiyonlarında, tanıda birden fazla etkenin aynı anda araştırıldığı yöntemler daha fazla kabul görmektedir. HSV-1 ve 2'de birden fazla etkeni tanımlayabilen Multipleks PZR panellerinde yer almaya başlamıştır (48). HSV için BOS PZR testi Herpes simpleks ensefaliti'nde günümüzde referans standart metottur.

2.3.1.5. Klinik Özellikler

Neonatal herpes sıklıkla anneden bebeğe doğum sırasında vertikal geçiş yolu ile bulaşarak ortaya çıkar. Sıklıkla etken annedeki HSV-2'dir.Vakaların çoğu perinatal enfeksiyona neden olurken, olguların %10'unda postnatal bulaş, %5'inde ise inutero dönemde bulaş söz konusudur. HSV enfeksiyonu peripartum veya postpartum dönemde üç farklı klinik formda ortaya çıkabilmektedir. Neonatal HSV vakalarının yaklaşık yarısını 'Deri-göz ve ağızda lokalize hastalık (SEM; skin, eye, mouth)', vakaların üçte birini 'ensefalit (SEM ile birlikte veya değil)' ve vakaların dörtte birini 'yaygın enfeksiyon (Multipl organ tutulumu, MSS, akciğer, karaciğer, adrenal bezler, deri, gözler, ve/veya ağız tutulumu)' oluşturmaktadır. Bu klinik formların mortalite ve morbidite oranları değişkenlik göstermektedir. Nadir görülen intrauterin enfeksiyonlarda, skardan maküle kadar değişen deri lezyonları, retinal displazi, optik atrofi, koryoretinit, mikroftalmi gibi göz belirtileri, mikrosefali, ensefalomalazi, intrakraniyal kalsifikasyon gibi nörolojik belirtiler görülmektedir. Tanısal teknolojik gelişmeler ve erken

antiviral tedavilere rağmen neonatal HSV vakalarında özellikle dissemine olan formunda mortalite ve morbidite oranları hala ciddi seviyelerdedir (41).

Herpes simpleks virus ensefaliti ise virusun merkezi sinir sisteminde enfeksiyona neden olmasıyla oluşur. Herpes simpleks ensefaliti 6 aydan büyük çocuklar ve erişkinlerde akut sporadik ölümcül ensefalitlerin en sık sebebidir. HSV bütün ensefalit vakalarının %2-19'unu oluştururken, bütün nekrotizan ensefalit vakalarının %20-75'ini oluşturur. Çoğunluğuna HSV-1 sebep olmaktadır (31). HSV, hem nöron hem glial hücreleri invaze ederek ve çoğalarak beyin parenkiminde, özellikle temporal lobda, nekrotizan ensefalite ve dissemine hemorajik nekroza neden olmaktadır. Merkezi sinir sisteminde Herpes simpleks virus enfeksiyonları, yenidoğan döneminde (<1 ay) neonatal herpes enfeksiyonu olarak görülebildiği gibi daha büyük çocuklar ve erişkinlerde de hem hayatı tehdit eden Herpes ensefalitine hem de klinik olarak daha hafif seyreden selim aseptik menenjitlere neden olabilmektedir.

Virusun beyine girişi veya virusun temporal loblarda reaktivasyonu, tam olarak anlaşılamamış bir durumdur. Bazı istisnalar dışında replikasyon, ciddi MSS enfeksiyonuna neden olurken, konak-virus etkileşimi daha çok latensiyle sonuçlanır. Primer enfeksiyon sistemik olabilir; periferik ve santral sinir sistemi dışında diğer organlar da etkilenebilir. Bu durum sıklıkla virusun mukozal yüzeylerdeki replikasyonunu sınırlandıramayan konaklarda, vireminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Primer enfeksiyon sırasında virusun MSS'ye giriş yolu ile ilgili farklı görüşler vardır. Klasik çalışmalarda HSV'nin hayvanlarda beyine girişinin hem olfaktör hem de trigeminal yollarla olduğu düşünülmekte iken insanlarda virusun MSS'ye ulaşma yolları kesin olarak aydınlatılamamıştır. Fakat sinirlerin anatomik olarak olfaktör traktustan limbik sisteme dağılımı, virusun temporal loblardan izole edilişi bu yolun virusun MSS'ye ulaşması için uygun bir yol olduğu hipotezini destekler niteliktedir (49).

Herpes simpleks ensefaliti gelişen bazı hastalarda, elektron mikroskopisi, olfaktör yolun giriş yolu olduğunu göstermiştir. Virus ile enfekte beyin dokusunda latent virusun varlığı kanıtlamış, ancak virus reaktivasyonu hipotez olarak kalmıştır. Virusun periferde reaktive olduğu ve nöronal yollarla MSS'ye taşındığı öne süren çalışmalar bulunmaktadır. Buna karşın rekürren herpes labialis ile ilgili incelemelerde virusun reaktivasyonu sıklıkla trigeminal gangliyonlarda saptanmakta ve herpes simpleks ensefaliti bunun nadir bir sonucu olarak görülmektedir (50,51).

HSV ensefalit olguları ateş, davranış bozukluğu, bilinç değişikliği, mental durum bozukluğu ve lokalize nörolojik bulgularla karşımıza gelmektedir. Herpes simpleks ensefaliti için patognomonik bir belirti olmasa bile, diğer enfeksiyon etkenlerinin yokluğunda, bilinç bulanıklığı, ateş, anormal BOS bulguları ve fokal nörolojik bulguların varlığı durumunda Herpes simpleks ensefalitini düşünmek gerekir. Antiviral tedaviye rağmen mortalite ve morbidite oranları oldukça yüksek olabilmektedir.

2.3.2. Varisella zoster virüs

2.3.2.1. Yapısal Özellikleri, Patogenez ve İmmünite

Varicella virus, Zoster virus, Chickenpox virus ve Human herpesvirus tip 3 (HHV-3) gibi adlarla bilinen Varicella zoster virusu, HSV-1ve 2 ile birlikte herpesviridea ailesinin alfa-herpesvirus alt grubunda yer almaktadır.

VZV yapısal olarak HSV'ye benzerdir. Viral genom ilk olarak 1986 yılında tanımlanmıştır (52). VZV virionu 180-200 nm çapta olup 162 kapsomerli ikozahedral 100 nm çapında nükleokapsidi zarfla çevrilidir. Çift iplikçikli linear DNA'sı bulunmaktadır. Tegüment ve zarf morfolojisi HSV'ye benzerdir. HSV'de de bulunan gB, gC, gE, gH, gI, gK, gL gibi zarf glikoproteinlerine sahiptir, ancak HSV'de bulunan gD'nin karşılığı bulunmaz. Ayrıca HSV latent enfeksiyonlarında önemli rol sahibi olan Lat VZV'de bulunmamaktadır.

Tüm herpes virusları gibi VZV'de, latent enfeksiyon yapmaktadır. VZV nükleik asitlerinin varlığı, dorsal kök ganglionlarında ve nöronlarda gösterilmiştir. Fakat VZV latent kaldığı bu enfekte nöronlarda sınırlı protein eksprese edebilmektedir. VZV, MHC class I molekül ekspresyonunun baskılanması ile viral peptidlerin sitotoksik-T hücrelerine sunumunu önleyerek immün sistemden korunmaktadır.

VZV solunum yolu ile veya veziküler lezyondan direkt temas ile mukozal yüzeylere inokülasyon ile bulaşmaktadır. Bölgesel lenf nodlarında ilk replikasyonun ardından primer viremi sonrası retiküloendotelial dokulara ulaşır, replikasyona devam ederek monositlerde sekonder viremiyi başlatır ve buradan kütanöz epitel hücrelerine ulaşarak veziküler lezyonlara neden olur. Primer enfeksiyonu suçiçeğidir. Primer enfeksiyonla gelişen hümoral immün yanıt, viral proteinlere karşı nötralizan aktiviteye sahiptir ve IgG, IgM ve IgA oluşturur. Ancak, vireminin sonlandırılmasında ve deri lezyonlarının sınırlanmasında asıl rolü hücresel immünite oynamaktadır (53).

2.3.2.2. Epidemiyoloji

Suçiçeği temel olarak solunum yolu ve ciltteki veziküller ile temas sonrası bulaşan ve tüm dünyada yaygın görülen bir viral enfeksiyondur (54). Tropikal bölgelerde görülme sıklığı diğer coğrafik bölgelerden daha azdır. Suçiçeği yılın her mevsiminde görülebilen bir çocukluk çağı hastalığıdır (55). Bulaşıcılık, döküntüler çıkmadan 48 saat önce solunum yolu ile başlar, tüm döküntüler kabuklanana kadar (4-5 gün) devam eder (56). Suçiçeğine karşı aşılı toplumlarda özellikle tek doz aşı sonrası ileri yaş grubu okul çağı çocuklarında toplam döküntü sayısı <50 olan çok hafif bir klinikle de görülebilir. Suçiçeği riskli gruplarda ilerler. İlerleyici, yayılımcı varisella, yaygın iç organ tutulumu, kanama, pıhtılaşma bozukluğu ile belirgin birincil varisellanın en korkulan komplikasyonudur. Gebeler, yenidoğanlar, ergen ve genç erişkinler, immün yetersizlik vakaları, organ nakli olanlar, yüksek doz sistemik steroid alanlar risk grubunu oluştururlar.

2.3.2.3. Tanı Yöntemleri

VZV enfeksiyonlarının tanısı klinik bulgular ile konulmaktadır; ancak özellikle menenjit ve ensefalit vakalarında yardımcı tanı tetkiklerine ihtiyaç vardır. Tanıda klinik olarak döküntülere eşlik eden ataksi yardımcıdır. Primer VZV enfeksiyonlarında görülen en sık (1/4,000) komplikasyon serebellar ataksidir. VZV tanısı için, veziküler sıvı ve lezyonlardan yapılan yaymalar, deri kazıntıları, BOS ve otopsi materyalleri kullanılabilen örneklerdir. Bu amaçla virus izolasyonu, serolojik testler ve sitolojik inceleme, moleküler yaklaşımlar tanıda kullanılmaktadır (54). HSV'den ayrımı güç olsa da, VZV tanısında vezikül içi sıvıdan yapılan sitolojik incelemede intranükleer inklüzyon cisimcikleri saptanabilmektedir. Deri lezyonlarından alınan kazıntılardan alınan örnekler, Giemsa (Tzanck yayması) veya Wright boyası ile boyanarak çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı HSV veya VZV ile ilişkili olarak yorumlanabilir. VZV dış koşullara duyarlı, in-vitro koşullarda çok zayıf replike olduğundan hücre kültüründe izolasyonu zordur ve rutin kullanımı yoktur (55).

Virusa karşı oluşan antikorlar VZV'ye bağışıklığı gösterir. ELİSA veya immünofloresan yöntemler gibi duyarlılığı yüksek testler, antikor seviyesi düşük olan durumlarda yardımcıdır. BOS incelemesinde anormal bulgular ortaya çıkmayabilir. Olguların %20-30 kadarında ise hafif bir lenfositik pleositozis (<100 hücre/mm^3) ve hafif bir protein yüksekliği görülebilmektedir. Son yıllarda özellikle MSS enfeksiyonu tanısında BOS'ta VZV DNA tayini öncelikle PZR yöntemi ile yapılmaktadır (57).

Kraniyal MRG ile nadiren serebellum ve beyin sapında lezyonlar görülebilir, serebral ödem ve demiyelinizasyon bulgularına rastlanabilir. EEG`de anormal aktivite (diffüz ensefalopati ve yavaş dalga aktivitesi) gözlenebilir. VZV enfeksiyonu sonrası ciddi ensefalit görülme sıklığı 1-2/10,000 olarak bildirilmiştir. Hastaların büyük kısmı sekel bırakmadan iyileşmesine rağmen bu enfeksiyona bağlı mortalite oranları %5-10 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda asiklovir kullanımı kesin kanıtlanmış yararlar olmamasına rağmen önerilmektedir (58).

2.3.2.4. Klinik Özellikler

VZV enfeksiyonlarında yaklaşık 15 günlük prodrom dönemi ardından klinik belirtiler görülmektedir. İştahsızlık, halsizlik, ciltte kaşıntı, boğaz ağrısı gibi nonspesifik şikayetlerin ardından ateş ve makülopapüler döküntüler ortaya çıkmaktadır (59).

Çoğu olguda ataksi, döküntülerle beraber görülmekle birlikte döküntülerin ortaya çıkmasından birkaç gün önce veya iki hafta sonra da görülebilmektedir. Bulantı, başağrısı, nistagmus ve ense sertliği bu belirtilere eşlik edebilir. Varisella ensefaliti ve serebellar ataksi suçiçeğinin en sık görülen nörolojik komplikasyonlarıdır. Epileptik nöbetler, olguların 1/2-1/3'ü arasında görülebilmektedir. Hipo veya hiperrefleksi, hipo veya hipertermi, hemiparezi ve duysal değişiklikler gibi ek nörolojik bulgular da görülebilmektedir. Sağlıklı enfekte çocuklarda VZV'ye bağlı nörolojik komplikasyon gelişme oranı %1'den azdır. Bu düşük insidansın VZV aşısının yaygın kullanımına bağlı olabileceğine inanılmaktadır. Serebellumun VZV ile doğrudan enfeksiyonu veya post-enfeksiyöz immün mekanizmalar aracılığıyla bu komplikasyon görülebilmektedir.

2.3.3. Sitomegalovirus

2.3.3.1. Yapısal Özellikleri, Patogenez ve İmmünite

İnsan herpes virusu 5 (HHV-5) olarak da bilinen sitomegalovirus, ilk olarak 1956 yılında Smith ve ark. tarafından izole edilmiştir. Yapısal olarak diğer herpes viruslara benzer özellikler gösteren CMV, en büyük genoma sahip insan herpesvirusudur, elektron mikroskobisinde yüksek oranda defektif viral partiküller ve sferik "dense body" denilen partiküller ile karakterizedir. CMV genomu 235 kb büyüklüğünde ve 178 protein kodlamakta, yapısında 60'dan fazla glikoprotein bulunmaktadır (60).

CMV replikasyonu diğer herpes viruslar gibi viral DNA'nın kapsid içerisine girmesi ile hücre çekirdeğinde gerçekleşirken, viral zarf konak hücre çekirdek zarından kazanılır. Virusun

çoğaldığı hücrenin içerisinde enfektif provirusun oluşması, değişik derecelerde hücre yıkımı ile sonuçlanır.

Latent enfeksiyon oluşturan CMV ilk bulaş sonrası ömür boyu enfeksiyon oluşturmaktadır. Primer enfeksiyonu takiben T hücrelerinde latent kalan virus, düşük düzeyde replikasyon gösterirken, immün süpresyon durumunda reaktive olduğu bildirilmiştir. CMV, konak faktörlerini de etkileyebilmektedir; litik enfeksiyon olmadan virus sınırlı eksprese edilmekte, hücrelerde minimal viral sitopatolojik etkiler oluşturabilmektedir. Reaktivasyon ile de litik döngü başlar ve sitomegalik hücrelerle karakterize sitopatik etki ortaya çıkar.

Histolojik olarak enfekte hücreler büyümüştür, nükleusta belirgin genişleme vardır. Çekirdekte çok sayıda inklüzyon cisimciği bulunur. Bu görünüm baykuş gözüne benzetildiği için 'owl eye' inklüzyon cisimcikleri olarak adlandırılır. Virusa karşı gelişen antikorlar olmasına karşın koruyucu yanıttaki önemleri net değildir (61).

2.3.3.2. Epidemiyoloji

Seroprevalansı için kötü sosyoekonomik düzey ve yaş belirleyici kriterlerdir. İnsan tek rezervuardır ve primer enfeksiyon sonrasında vakalar uzun süre bulaştırıcıdırlar. CMV bulaş kaynakları olarak tükürük, anne sütü, serviks, vajinal sekresyonlar, idrar, gözyaşı, organ allografları bildirilmektedir. Konjenital CMV insidansı tüm canlı doğumlarda %0.2-2.2 (ortalama %1) arasında değişmektedir. Perinatal bulaş ise yaşamın ilk 6 ayında %10-60 olarak bildirilmiştir. CMV-seropozitif annelerde virus anne sütünde %96 oranında saptanmakta olup bebeklerin %38'inde postnatal enfeksiyona neden olamaktadır. Virus, enfekte bebeklerin tükürük ve idrarında yıllarca atılabilmektedir. Bir yaşından sonra enfeksiyonun prevalansı CMV enfeksiyonunun çocuklarda hızla yayılmasına sebep olabilen çocuk bakım merkezlerindeki grup aktivitelerine bağlıdır. Çocukluk çağı boyunca %50-80 oranında enfeksiyon görüldüğü bildirilmiştir (62).

2.3.3.3. Tanı Yöntemleri

Serokonversiyon, primer CMV enfeksiyonlarında kullanılırken, reaktivasyon sırasında da IgM antikorlarının yükselmesi nedeniyle primer enfeksiyonun ayrımını güçleştirmektedir. Son yıllarda avidite testleriyle bu sorun aşılmaya çalışılmaktadır (63).

Biyopsi materyallerinde yapılan Wright, Giemsa gibi boyalı preparat incelemelerinde bazofilik intranükleer inklüzyonları olan karakteristik hücrelerin (sitomegalik hücreler) görülmesi özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşük bir yöntemdir. Karakteristik "Baykuş gözü" görünümü aktif enfeksiyon lehine bir bulgudur. Ayrıca periferik kan polimorfonükleer lökosit

nükleuslarında CMV pp65 antijenlerinin gösterilmesi viral proteinlerin saptanması amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

Günümüzde CMV kültürü, altın standart tanı olarak kabul edilse de duyarlılığı düşüktür, kullanımı da moleküler yöntemlerin artması ile sınırlı hale gelmiştir. Sitopatik etki oluşmadan önce, replikasyonun erken döneminde oluşan viral antijenlerin saptanabildiği hızlı hücre kültürü (Shell vial yöntemi) yeni bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde amplifikasyon ve hibridizasyon gibi pek çok moleküler yöntem CMV tanısında kullanılmaktadır. Özellikle transplantasyon üniteleri için nakil öncesi viral yükün belirlenmesi standart uygulama haline gelmiştir ve MSS enfeksiyonlarının tanısında viral DNA tespiti yapılabilmektedir (64).

2.3.3.4. Klinik Özellikler

Sağlıklı çocuklarda nonspesifik enfeksiyon tablosuyla ortaya çıkabilen CMV'nin gebelik döneminde geçirilmesi fetüsün %35-50 oranında etkilenmesi ile sonuçlanmaktadır. Trimester ilerledikçe nörolojik harabiyet artmaktadır (65). İmmün sistemi sağlıklı çocuklarda birincil enfeksiyon asemptomatik olabildiği gibi enfeksiyöz mononükleoz (ateş, lenfadenopati, eksüdatif tonsillofarenjit) benzeri bir tabloya da sebep olabilir. EBV enfeksiyonlarında görülen viral döküntü bu enfeksiyonda da görülebilir.

CMV; organ transplantasyonunda, seropozitif vericilerden seronegatif alıcılara geçiş ile immün süpresyon zemininde ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (66). Aynı şekilde immün kompromize hastalarda ensefalit tablosuna yol açabildiği gibi sağlıklı çocuklarda da vakalar bildirilmiştir (67).

2.3.4. Epstein-Barr Virus

2.3.4.1. Yapısal Özellikler, Patogenez ve İmmünite

İlk kez Burkit lenfomalı hastalardan elde edilen biyopsi örneklerinden 1968 yılında izole edilen EBV, herpesviridea ailesinin gama-herpesvirus alt grubunun bir üyesidir (68). Yapısal olarak diğer herpesviruslar ile benzer ise de antijenik özellikler açısından farklılık göstermektedir (69). Çift sarmallı 172 kb lineer DNA'ya sahiptir. Bu DNA'nın üzerinde dört harf ve bir sayı ile belirlenen 90'dan fazla ORF bölgesi bulunmakta ve yaklaşık 100 protein kodlanmaktadır.

EBV enfeksiyonu üç şekilde seyredebilmektedir. İlki, epitel hücreleri ve B hücrelerinde litik enfeksiyon ve replikasyon oluşumu, diğer seyir; B hücrelerinde doğrudan latent enfeksiyon

gelişmesi ve son olarak EBV uyarımı ile immortal (ölümsüz) B hücre oluşmasıdır. EBV'nin ölümsüz B-hücre yapabilme yeteneği oldukça yüksektir. Virusun hücre yüzeyine tutunmasının ardından, hücreler hücre döngüsüne girmek üzere aktive edilir; bazı viral genler eksprese olur; ardından hücreler devamlı ve kontrolsüz bir şekilde çoğalma özelliği kazanır. EBV genomu, çeşitli uyaranlar sonucunda aktive olarak replikasyona başlayabilir (68). Bu uyaranlar arasında, hücrelerin in vitro kültürü ve kimyasal indükleyici ajanlar yer almaktadır. Konağa bağlı değişkenler ise iyi anlaşılabilmiş değildir. Ancak bunlar da latent halden viral senteze geçiş hızını belirlerler (69). EBV enfeksiyonu ile birlikte B lenfositlerde poliklonal IgM yapımı uyarılarak, başta heterofil antikorlar olmak üzere, trombosit, nötrofil, lenfosit membranlarına veya nükleer antijenlerine karşı antikorlar sentezlenir. Bu antikorlar virusun nötralizasyonunu sağlayamadıkları gibi, çoğunlukla otoantikor yapısındadırlar. Latent ve litik dönemlerde ise virus antijenlerine karşı antikorlar oluşabilmektedir (68).

2.3.4.2. Epidemiyoloji

Epstein-Barr virus (EBV), çocukluk yaş grubunda sık görülen bir enfeksiyon etkenidir (70,71). En sık enfeksiyöz mononükleoz (EMN) tablosu, ateş, lenfadenopati, eksüdatif tonsillofarenjit, otitis media, diyare ile karşımıza gelmektedir (71,72). Nadiren de olsa MSS'ini etkileyebilmekte, demiyelinizan hastalıklar, akut ensefalit, menenjit, meningoensefalit, miyelit, poliradikülit, kraniyal ve periferik sinir tutulumları ve akut serebellar ataksi sebebi olabilmektedir (71,73,74). Literatürde %2-5 sıklıkla viral ensefalit ve menenjit etkeni olduğunu bildiren yayınlar vardır (71,75).

EBV tükürük ve boğaz salgısıyla çıkarılmakta ve temasla, kanla veya kontamine ürünlerle insandan insana bulaşmaktadır. Heterofil antikorlar sıklıkla 6 yaş üzeri olguların %80-100'ünde saptanmaktadır. Çocukluk yaş grubunda MSS enfeksiyon veya komplikasyonları sık bildirilmektedir (76).

2.3.4.3. Tanı Yöntemleri

EBV'nin neden olduğu EMN semptomları, atipik lenfositoz, heterofil antikor ve viral antijenlere karşı oluşan antikorların varlığı tanıya yardımcıdır. Viral genomun kan veya BOS'ta nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinin kullanılarak gösterilmesi, EBV ilişkili MSS enfeksiyonlarında en önemli tanısal yöntem olarak kabul görmektedir (71).

Kraniyal görüntülemeler gerekli olmakla birlikte sonuçlar spesifik olmayabilir. EBV ilişkili ensefalitte kraniyal MRG'de beyaz veya gri cevheri etkileyebilen lokalize veya diffüz

sinyal artışları görülebilir. Parenkimde atrofik değişiklikler saptanan vakalar da bildirilmiştir (74).

2.3.4.4. Klinik Özellikler

EBV, olguların çoğunda lenfadenopati, tonsillofarenjit, ateş, splenomegali, hepatomegali, sarılık, damakta enantem, döküntünün eşlik ettiği enfeksiyöz mononükleoz tablosuna sebep olmaktadır.

EBV ensefalitinde ateş, başağrısı, değişen seviyelerde bilinç bulanıklığı, irritabilite karşılaşılan belirtilerdir. Letarji ve komaya da sebep olabilmektedir. EBV nonspesifik semptomlar ile karşımıza gelebildiğinden, akut ensefalit kliniği gösteren her çocuk hastada aklımıza gelmelidir.

Meningoensefalit, ensefalit, serebrit, transvers miyelit, kraniyal sinir tutulumları, Guillain-Barré sendromu ve mononöropatiler gibi çeşitli MSS komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir (77). Bu komplikasyonlar sıklıkla enfeksiyöz mononükleoz tablosundan 1-3 hafta sonra görülebileceği gibi enfeksiyon başlangıcında da karşımıza çıkabilmektedir. Günümüzde bu komplikasyonların patogenezi henüz açıklık kazanamamıştır ancak, otoimmünite veya viral enfeksiyonun doğrudan etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir. Menenjit ve ensefalit EBV enfeksiyonunun en sık görülen nörolojik komplikasyonlarıdır. EBV, aseptik menenjitte, ensefalite göre daha çok sorumlu tutulan bir etken olmakla birlikte, akut viral ensefalitlerin %5'inden de EBV'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir (78).

Serolojik olarak, heterofil antikorlar ve EBV'ye karşı özgül antikorlar; hematolojik olarak ise atipik lenfositler oluşmaktadır. Hastaların %85-90'ında heterofil antikor pozitiftir. Virus genomunun devamlılığı için, Epstein–Barr virus nükleer antijen-1 (EBNA-1)'in varlığı yeterlidir. Latent haldeki bu hücrelerin antijenik uyarı ile aktive olmasıyla litik faz başlar, ardından plazma hücrelerinin ürettikleri viral partiküller epitelyal bölgeye ulaşır ve bulaştırıcıdırlar. Aynı zamanda bir kısım uyarılmış hafıza hücreleri lenf nodlarında çoğalır, yeni hafıza ve plazma hücrelerini oluştururlar ve döngü devam eder (79).

EBV, Burkit lenfoma (BL) ve nazofarengeal karsinom (NFK) gibi malign hücre değişimlerinden sorumlu da tutulmaktadır. BL tanısı almış olguların retrospektif incelemelerinde, EBV enfeksiyonun meydana geldiğini gösteren monoklonal EBV epizomları, BL tümör hücrelerinde gösterilmiştir (80). 1970 yılında ilk kez NFK, EBV ilişkisi öne sürülmüş (81) ve sonraki yıllarda tümör hücrelerinde viral DNA'nın gösterilmesiyle bu hipotez doğrulanmıştır.

2.3.5. Human herpes virus 6

2.3.5.1. Yapısal Özellikler, Patogenez ve İmmünite

HHV-6, yapısal olarak diğer herpes viruslara benzer özelliklere sahiptir. Viral genomu 160-170 kb büyüklüğündedir. Belirlenmiş 29 viral proteini bulunmaktadır. Tüm partikül ve kapsid fraksiyonları, majör kapsid proteiniyle birlikte, 6 adet (gB, gH, gL, gM ve gp82/105) zarf fraksiyonundan oluşmaktadır. HHV-6, '101 K' proteini ile reaksiyon vermektedir ve bu protein, HHV-6 enfeksiyon belirteci olarak kullanılmaktadır (82).

Kızamık aşısı virusunun hücreye tutunduğu reseptör olarak da bilinen CD46 reseptörü, HHV-6'nın zarfı üzerindeki gH-gL-gQ glikoprotein kompleksi için, hücreye girişte hedef moleküldür (83). Sonrasında tipik herpesvirus replikasyon döngüsüyle, en erken, erken ve geç proteinlerin sırasıyla eksprese edildiği litik döngü başlar, 72 saat sonunda konak lizisi ile de döngü tamamlanır (84).

Virusun, T hücreleri üzerine tropizmi daha yüksektir, aynı zamanda in vivo olarak da beyin dokusuna, karaciğer dokusuna, tonsiller dokuya, tükürük bezlerine de tropizm gösterdiği bildirilmiştir (79). HHV-6, konakta özellikle IL-10'u arttırıp, IL-12'yi azaltarak yardımcı T hücrelerinin Th1/Th2 dengesini, Th2 lehine çevirmekte ve konakta süperenfeksiyona zemin oluşturabilmektedir.

Primer enfeksiyon sonrasında diğer herpes viruslar gibi persistan enfeksiyon yapabilmektedir. Primer enfeksiyonu takiben, tükürük bezlerinde, monositlerde, makrofajlarda, böbreklerde, MSS'de latent olarak kalabilir, fakat persistan enfeksiyon yapma eğilimi, latent enfeksiyondan daha fazladır.

2.3.5.2. Epidemiyoloji

İlk kez 1986 yılında Salahuddin ve ark. tarafından tanımlanmış olan HHV-6, ilk olarak insan kordon kanındaki B lenfositlerde gösterilmiştir. Bu sebeple burada replikasyonu gösterilen virusa başlangıçta 'İnsan B Lenfotropik Virusu' adı verilmiştir (85). Elektron mikroskobik incelemeler sonucu ise herpes viruslara benzerliği görülmüş, fakat çeşitli farklılıkları nedeniyle ayrı bir tür olarak sınıflandırılmıştır.

Serolojik yöntemlerle birbirinden ayrılamayan HHV-6A ve HHV-6B olmak üzere iki varyanta sahiptir (85). Bu varyantlar, HHV-7 ile beraber beta-herpesvirus alt familyasında yer almaktadırlar.

2.3.5.3. Tanı Yöntemleri

HHV-6, altıncı hastalıktan sorumlu tutulan herpes virus etkenidir. Klinik olarak başta kızamık ve rubella enfeksiyonları olmak üzere pek çok döküntülü hastalık tablosuyla karışabilmektedir. HHV-6 enfeksiyonunda, geniş nükleotitli hücrelerin varlığı, sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin varlığı sinsitya görünümünün oluşması gibi sitopatik etki görülmektedir. Günümüzde, rutin tanı algoritmasında hücre kültürünün yeri yoktur. Kültür çalışmalarının doğrulanması veya dokularda viral proteinlerin gösterilmesi amacıyla HHV-6 antijenlerinin gösterilmesi bir diğer yöntemdir (84).

HHV-6 enfeksiyonlarının rutin tanısında öncelikle PZR olmak üzere moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Viral aktivitenin düşük olduğu durumlarda da duyarlı bir testtir ve tanıya olanak sağlamaktadır. Günümüzde artık HHV-6 ve diğer insan herpesvirusları, herpesvirus multipleks PZR ile rutin olarak belirlenebilmektedir (84).

HHV-6'ya özgül antikorların belirlenmesi için indirekt immünfloresan yöntem, nötralizasyon testleri, radyoaktif immün deney, immünoblot yöntemi, enzimli immün deney (EIA) kullanılabilen diğer yöntemlerdir. IgM, IgG ve avidite testleri yapılabilmektedir (86). Primer enfeksiyon sonrası özgül IgG antikorları oluşmaya başlar. Haftalar ve aylar içinde de, aviditenin, immün yanıtın matürasyonu ile progresif olarak giderek arttığı bilinmektedir.

İmmün yanıtın erken dönemlerinde düşük aviditeli, geç dönemlerinde ise yüksek aviditeli özgül IgG antikorları oluşmaktadır. Reaktivasyon ya da reenfeksiyon gibi sekonder immün yanıt durumlarında da yüksek aviditeli antikorlar tabloda baskındır. O halde tek bir serum örneğinde anti-HHV-6 IgG aviditesinin hesaplanması, primer enfeksiyonun tanısında yardımcı olacak bir yaklaşımdır. Günümüzde avidite testleri, daha çok immünsüprese hastalardaki HHV-6 enfeksiyonlarının primer ve tekrarlayan enfeksiyon ayırımlarında kullanılmaktadır (86).

Aktif enfeksiyonların tanısında; virus izolasyonu (altın standart), akut ve konvalesan dönem serum veya plazma örnekleri arasında dört kattan fazla antikor artışı veya örnekte HHV-6 DNA PZR pozitifliği tanı için yeterlidir. Bazı hastalarda virus varlığı gösterilse bile anti-HHV-6 IgM pozitifliği saptanamazken, anti-HHV-6 IgM pozitifliği tek başına akut enfeksiyonun tanısı için de yeterli değildir (86).

2.3.5.4. Klinik Özellikler

HHV-6 en sık, altı ay ile üç yaş arası çocuklarda görülen, yüksek ateş ve makülopapüler döküntüler ile karakterize bir çocukluk çağı hastalığı olan altıncı hastalık (Ekzantema subitum, Roseola infantum) ile karşımıza gelmektedir (87).

HHV-6 nöral dokuya tropizm gösteren bir virustur. Primer enfeksiyonda febril konvülziyon, menenjit veya ensefalit tablolarına yol açabilmektedir. Primer enfeksiyonla virusun direkt beyin dokusuna ulaştığı ve ensefalite neden olabildiği bildirilmiştir (58).

2.3.6. Enteroviruslar

2.3.6.1. Virusun Yapısal Özellikleri, Patogenez ve İmmünite

Enteroviruslar Picornavirus ailesinden olup; Coxsackievirus A ve B, Echovirus ve daha yeni numaralandırılmış enterovirus 68-71 ve poliovirusları içerir. Enteroviruslar, zarfsız, simetrik ikozahedral nükleokapsidleri olan 30 nm çapında sferik yapıdadırlar. 7.4-7.5kb uzunluğunda lineer, segmentsiz tek iplikçikli RNA'ları bulunmaktadır (88). Eter ve alkole dirençlidir. 50°C ve üzerindeki ısılarda inaktive olurlar. Oral yolla ya da solunum yoluyla alındıktan sonra ilk replikasyon farenks veya bağırsak mukozal M hücreleri içinde oluşur. Zarfsız olması, gastrointestinal yolda sağ kalımı artırır. Enfeksiyon, enteroviruslar için spesifik reseptörler içeren konak hücre membran proteinlerine bağlanması ile başlar. Penetrasyon ve virionun soyulması ardından konak hücre sitoplazmasına RNA'nın salınımı dakikalar içinde gerçekleşir. Ardından 30 dakika içinde tek iplikçikli RNA sentezi gerçekleşir. Genom yaklaşık 7500 nükleotid uzunluğundadır. Replikasyonun ardından proteinlerde daha ileri yıkım ve 30 nm ikozahedral virionların oluşumu başlar. Enfeksiyondan sonraki 5-10 saat içinde enfekte bir hücreden lizis yoluyla virionlar serbestleşir. Farenks ve bağırsakta başlayan replikasyon tonsilla, Peyer plakları ve bölgesel lenf bezleri gibi lenfoid dokularda devam eder. Primer viremi ile karaciğer, dalak, kemik iliğine yayılma olabilir. Virusun replikasyonunun retiküloendoteliyal sisteme ilerlemesi ile sekonder viremi oluşur. Bu aşama MSS, kalp ve cilt yayılımı olabilir. Enterovirus kaynaklı, MSS enfeksiyonlarında BOS'ta mononükleer pleositoza rastlanmaktadır (89).

2.3.6.2. Epidemiyoloji

Enteroviruslar, viral menenjitlerin en sık sebeplerindendir. Hastalık hem epidemik hem de endemik seyredebilir. Yaz ve sonbahar aylarında, enterovirus enfeksiyonları sıklıkla fekal-oral yolla bulaştıklarından genellikle kreş ve anaokulu çocuklarını etkiler. Bu gruptan polioviruslar, Coxsackieviruslar, echoviruslar en sık menenjit etkenleridir.

2.3.6.3. Tanı Yöntemleri

Enterovirus enfeksiyonları için viral kültür altın standarttır. Duyarlılık, %50-75 olarak bildirilmektedir. Nazofarengeal, mukozal yüzey ve gayta kültürleri alınmalı, menenjitli olgularda kontraendikasyon yok ise BOS örneklemesi yapılmalıdır.

Enteroviral menenjitli vakalarda hemen daima BOS'da mononükleer pleositoz beklenir, hücre sayısı 100-1000/mm³ arasında olup yüksek hücre durumlarında BOS'dan enterovirus izolasyon olasılığı artar. Erken dönemde gözlenen nötrofil hakimiyeti 6-48 saatte mononükleer özellik kazanır. BOS proteininde yükselme, glukoz düzeyinde azalma genellikle hafiftir. Özgül tanı BOS'tan doku kültüründe virus izolasyonu ile konur. Çoğu koksaki A virus, kültürde çoğaltılamamaktadır. Ayrıca kültürde çoğalmanın tespiti için 3-8 gün gereklidir. Kültür ile birlikte sentrifügasyon ile güçlendirilmiş antijen tespiti (Shell flakon teknikleri) tespit için gereken süreyi kısaltabilir fakat duyarlılığı kısıtlıdır. Enterovirus enfeksiyonları serolojik olarak serum veya BOS'da nötralizan, kompleman fiksasyon, enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) veya tipe özgü antikor veya serotipe özgü IgM antikorlarının artmasıyla tespit edilebilir fakat duyarlılık sınırlı olabilir.

PZR ise duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek ve saatler içinde sonuç alınabilen en kullanışlı tanı testidir. Enteroviral menenjit, meningoensefalitli çocuklarda, negatif kültür sonuçlarına rağmen BOS PZR sıklıkla pozitif bulunabilmektedir (89).

2.3.6.4. Klinik Özellikler

İnsan enterovirusları çocukluk yaş gurubunda viral menenjit, polio, el-ayak-ağız hastalığı ve miyokardit gibi birçok hastalığa sebep olabilen viruslardır (91). Kabakulak için aşılanmış toplumlarda en sık viral menenjit etkenidir. Bir etkenin belirlendiği vakaların %90 ya da fazlasından sorumludur (89). Sıklıkla suçlanan suşlar arasında koksaki B virus 2-5, ekoviruslar 4,6,7,9,11,13,16 ve 30, parechoviruslar 1-6 ve enteroviruslar 70-71 yer alır.

Bebek ve küçük çocuklarda nonspesifik yakınmalar vardır. Ateş %50-100'ünde varken, irritabilite, halsizlik, iştahsızlık, döküntü, solunum bulguları, miyalji, baş ağrısı, fotofobi, bulantı, kusma, ishal, letarji ateşe eşlik etmektedir (92).

Yenidoğan döneminde miyokardit, nekrotizan enterokolit gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Spesifik klinik belirtiler bazı enteroviruslarda tanıyı kolaylaştırır; herpanjina koksakivirus A enfeksiyonunu, dissemine makülopapüler döküntüler sıklıkla ekovirus 9 enfeksiyonunu düşündürür.

İmmün sistemi sağlıklı bireylerde enteroviral menenjitlerin akut ve kronik komplikasyonlarına sık rastlanılmasa da el-ayak-ağız hastalığı epidemilerinde enterovirus 71'in etkeni olduğu menenjitlerin çocuklarda yüksek oranda mortalite ve morbiditeyle seyrettiği bildirilmiştir (93).

Tanımlanabilen bir etkeni olan ensefalit vakalarının %10-20 kadarından enteroviruslar sorumludur. Sıkça suçlanan serotipler, ekovirus 3,4,6,9,11, koksaki B virus 2,4,5, koksaki A virus 9 ve enterovirus 71'dir. Klinik olarak enterovirus menenjitinde görülen belirtilere ek olarak ensefalit gelişen çocuklarda letarjiden hafif disoryantasyon ve komaya kadar ilerleyebilen belirtiler görülebilmektedir. Konvülziyonlar, kas gücünde azalma, kraniyal sinir tutulumları, spastisite, gelişim geriliği, işitme kaybı gibi bulgular izleminde gelişebilmektedir. Fokal nörolojik bulgular Herpes simpleks ensefalitini taklit edebilir. Aynı zamanda enterovirus71'in bazı suşları ile oluşan enfeksiyonlar, ciddi beyin sapı ensefaliti (Rhombencephalit) şeklinde karşımıza gelebilmektedir (90). BOS bulguları değişkendir, yükselmiş beyaz küre ve protein düzeylerine rastlanmayabilir. EEG'de fokal değişiklikler görülebilmekte, diffüz veya fokal beyin lezyonları, bazı ensefalit vakalarında ortaya çıkabilmektedir (94).

2.3.7. Artropod Kaynaklı Viruslar (Arbovirus)

2.3.7.1. Virusların Tanımlanması

Keneler ve sivrisineklerle bulaşan flaviviruslar, özel coğrafi bölgelerde ve belirli mevsimlerde enfeksiyon yaparlar. Virus öncelikle tükürük bezlerini enfekte eder, replike olur, fakat sivrisinek veya kenede enfeksiyon tablosu oluşturmaz. Virus, konak dokunun ısırılması ile bulaştırılmış olur.

Artropod kaynaklı ensefalit virusları; Flaviviruslar, Togaviruslar, Bunyaviruslar ve Reoviruslardır. Togaviruslar; Doğu at ensefalit virusu (EEE), Batı at ensefalit virusu (WEE), Venezüella at ensefalit virusları (VEE)'dır. Flaviviruslar; Dang virus, Japon ensefalit virusu, Murray vadisi ensefalit virusu, St. Louis ensefalit virusu, Batı Nil ensefalit virusu, Powassan virus, kene kaynaklı ensefalit viruslarıdır. Flaviviruslar ailesinden Powassan virus ve kene kaynaklı ensefalit viruslarında vektör keneler iken diğer flaviviruslarda vektör sivrisineklerdir. Bunyaviruslar ailesinden olan viruslar ise; La Crosse ensefalit virusu, Kaliforniya ensefalit virusudur. Togaviruslar ve bunyaviruslar için vektör sivrisineklerdir. Reovirus ailesinden olarak bilinen virus ise Kolorado kene ateşi virusudur ve vektör kenedir.

2.3.7.2. Epidemiyoloji

Venezüella at ensefaliti virusu 1938 yılında Venezüella'da atlardaki bir ensefalit salgınından izole edilmiş, 1943 yılında ise insan vakaları tanımlanmıştır. Enfeksiyon daha çok Venezüella ve Kolombiya'da görülmüştür. Virus farengeal sürüntüden elde edilebilmekte, bu

sebepten aynı ev içindeki bireyler arasında %50 bulaş olabildiğine inanılmakta fakat kesin kanıtlar henüz bulunmamaktadır.

Japon ensefalit virusu ile epidemiler 1800 yılından bu yana bildirilmektedir. Enfeksiyonlar Asya'nın büyük bölümünde, Japonya'nın kuzeyi, Çin, Tayvan, Filipinler ve Hindistan yarımadasında görülmektedir. Endemik bölgelerdeki yıllık insidans 1-10/10,000 olarak değişmektedir. Sıklıkla 15 yaş altı çocuklar etkilenmektedir.

Doğu at ensefaliti, ABD'de düşük insidansa sahiptir. 1964-2007 yılları arasında Atlantik ve Körfez eyaletlerinde her yıl ortalama 8 vaka bildirilmiştir. Virus aktivitesi henüz bilinmeyen ekolojik faktörlere bağlı yıldan yıla değişkenlik göstermektedir.

Batı at ensefalit virusu enfeksiyonları daha çok ABD ve Kanada'da Mississipi nehrinin batısında bildirilmiştir. Su kaynakları, sulanan tarım alanları ve kırsal alanlarda sıktır. Virus, sivrisinekler, kuşlar ve diğer omurgalı konakları kapsayan bir döngü içerisinde çoğalır. Vaka/enfeksiyon oranı çocuklarda 1:58 olarak bildirilmiştir. En büyük salgında Minnesota, Kuzey ve Güney Dakota ve Kanada'nın bazı eyaletlerinde 3400 vaka bildirilmiştir. Son 20 yıl içinde ise yalnızca 3 vaka bildirilmiştir.

St. Louis ensefalit vakaları ABD'de neredeyse her eyaletten bildirilmiştir. Son epidemi 1975 yılında Houston, Chicago, Memphis ve Denver'da olmuş, 1800 vaka bildirilmiştir. Vakalar sıklıkla yeraltı suyu veya septik sistemler gibi sivrisineklerin çoğalmasını destekleyen bölgelerde görülür. SLE virusu doğada bir kuş-sivrisinek döngüsü şeklinde gerçekleşmektedir. Virus sıklıkla yaz sonu ve sonbahar başlangıcında bulaştırıcıdır. Vaka / enfeksiyon oranı 1:300 olabilmekte fakat bu orandan çocuk yaş grubu en az etkilenen grubu oluşturmaktadır. Son 15 yılda ortalama 18 vaka bildirilmiştir.

Batı Nil virusu, İsrail, Hindistan, Pakistan, Romanya, Rusya ve ABD'de yaz aylarında görülen sporadik ensefalit ve menenjitin etkeni olarak suçlanmaktadır. 2008 sonuna kadar toplam 28,813 vaka bildirilmiş, %30-40'ı ensefalit tablosu oluşturmuş, 1,064 vaka ölümle sonuçlanmıştır. Çocuk vakalar oldukça az bildirilmiştir. Yaz ve sonbahar epidemileri sıktır. WEE virusunun plasenta, anne sütü ve organ transplantasyonu yolu ile de geçişi mümkündür.

La Crosse ensefalit virus ve Kaliforniya ensefalit virusları ABD'de endemiktir. Her yıl Temmuz ve Eylül ayları arasında daha çok kuzey ve orta eyaletlerde görülür. Viruslar doğada transovaryal bulaş ile vertikal olarak idame ettirilir, sivrisinekler arasında yayılır, çeşitli omurgalılarda amplifiye olur. 1:22,300 vaka/enfeksiyon oranı tahmin edilmiştir. La Crosse

ensefalit tablosu daha çok çocukluk yaş grubunda rastlandığı bildirilmiştir. Son 10 yıldır her yıl ortalama 100 vaka bildirilmektedir (95).

2.3.7.3. Tanı Yöntemleri

Arbovirus enfeksiyonları özgül viral tanısı hastalığın başlangıcından ortalama beş gün geçtikten sonra indirekt immünfloresan testi veya ELISA IgM yakalama testi ile virusa özgü IgM antikorları tespit edilerek konmaktadır. WEE için serum BOS spesifik IgM tayini tanıda yardımcıdır ve önerilmektedir.

JE ve VEE'de tanı, hastalığın erken döneminde serum virusa spesifik IgM antikorlarının gösterilmesi, akut veya konvalesan dönemde ise alınan serumda spesifik IgG düzeyinde 4 kat artış veya PZR yöntemi ile de doğrudan tanınabilmektedirler (95).

2.3.7.4. Klinik Özellikler

Japon ensefalit virusu enfeksiyonlarında 4-14 günlük enkübasyon periyodu bulunmaktadır. Vakalar 4 evrede ilerlemektedirler; prodromal evre (2-3 gün), akut evre (3-4gün), subakut evre (7-10 gün), konvalesan evre (4-7 hafta). Hastalığın başlangıcı anidir, ateş, başağrısı, solunumsal sorunlar, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, psikotik epizodlar, bilinç değişiklikleri görülebilmektedir. MSS bulguları gelişmesi ardından oldukça hızlı ilerler. Hiper ve hiporefleksi, değişken plantar yanıt görülebilmekte, tablo konfüzyon, dezoryantasyon, letarji ve komaya oldukça hızlı ilerleyebilmekte, olgular 10 gün içinde kaybedilebilmektedir.

VEE'de enkübasyon periyodu 2-5 gün arasında değişmektedir. Ardından ani başlangıçlı başağrısı, ateş, halsizlik, fotofobi, kusma, konfüzyon, ataksi ve bilinç değişiklikleri görülebilmektedir. MSS etkilenmesi ardından kraniyal sinir tutulumları, kas gücü kaybı, paralizi, konvülziyon ve koma görülebilmektedir. Meningoensefalitli olgularda mortalite %10-15 verilmektedir.

Artropod kaynaklı viruslar, asemptomatik olabildikleri gibi ateşin de eşlik ettiği nonspesifik bulgular ile de karşımıza gelebilir. Klinik belirtiler, Batı Nil virus enfeksiyonunda, ateş, artralji ve döküntü ile seyreder. Her virus için MSS belirtileri farklı olabilir. Japon B ensefalit virusu sıklıkla ensefalit sebebi olabilirken, Batı Nil virus %40 oranında aseptik menenjit olarak ortaya çıkar. Bu viruslar, çocuklarda değişen seviyelerde bilinç bulanıklığı, hemiparezi ve kraniyal sinir tutulumları gibi diğer ensefalit komplikasyonları ile ortaya çıkabilir.

Diğer flaviviruslardan Deng ateşi ve sarıhumma virus grupları çok nadir olmakla birlikte MSS enfeksiyonlarına sebep olabilmektedirler (33).

2.3.8. Kabakulak

2.3.8.1. Yapısal Özellikler, Patogenez

Kabakulak enfeksiyonuna neden olan etken paramyxoviridae ailesi içinde rubulavirus cinsine ait kabakulak (mumps) virusudur. Aynı virus ailesi içinde insan parainfluenza virusları de yer alır. Bu tek sarmal RNA virusu, ısı (>50°C), UV ışık, asit pH, eter, kloroform ve formol ile kolayca inaktive olur. Tek konak insandır. Kabakulak virusu enfeksiyonu takiben, ilk viral çoğalma üst solunum yolu epitelinde olur. Enfeksiyon lenfatik drenajla komşu lenf bezlerine yayılır ve viremi başlar, hedef dokulara virus yayılır. Kabakulak virusu, lenfositik infiltrasyona bağlı olarak enfekte hücrelerde nekroza neden olmaktadır. Tükürük bezleri, MSS, pankreas, testisler ve daha az olarak da tiroid, overler, kalp, böbrekler, karaciğer ve eklem sıvısını hedef alır (96).

2.3.8.2. Epidemiyoloji

Kabakulak enfeksiyonu sıklıkla kış ve bahar aylarında görülmektedir. Aşı öncesi dönemde kabakulak 5-9 yaş çocukları etkiler, 4 yılda bir salgınlar bildirilmekteydi. Aşının ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra 1968 yılında ABD'de 185.691 olgu bildirilmiştir. 1977 yılında kabakulak aşısının rutin kullanıma girmesi ardından insidans oldukça azalmıştır (96).

2.3.8.3. Tanısal Yöntemler

Tanıda seroloji ilk seçenektir. En yaygın kullanılan test ise ELISA'dır. ELISA hem IgM hem de IgG tayini için kullanılmakta, kabakulak tanısında diğer serolojik yöntemlerden daha duyarlıdır. IgM antikorları hastalığın erken döneminde saptanabilir düzeylere yükselir. Ancak, kabakulak aşısının (KKK veya diğer) herhangi bir dozunu almış çocuklarda IgM hiç görülmeyebilir veya kısa sürede kaybolabilir. Bu nedenle serum olabildiğince erken dönemde alınmalıdır. Tanıda virusun kültürlerden izolasyonu ve nükleik asidinin amplifikasyonu (rt-PZR) yöntemleri de uygulanabilmektedir. Kabakulak virusunun özellikle hastalığın erken döneminde bukkal sürüntü, boğaz sürüntüsü, idrar, BOS gibi örneklerden izolasyonu mümkündür. Bu örneklerden PZR yöntemi ile viral nükleik asitler de saptanabilir. Hücre kültüründe virusun izolasyonu kabakulak tanısı için altın standart olarak kabul edilir. Hücre kültüründe kabakulak virusunun izolasyon oranı rt-PZR testine göre düşüktür. Ancak rt-PZR testine göre yalancı pozitif sonuç ihtimali daha azdır (99). Kabakulak menenjitli olguların BOS örneklerinde lenfosit ağırlıklı, 500/mm³ civarında pleositoz vardır ve haftalarca sürebilir.

Protein normal veya hafif artmış, glukoz %25 hastada azalmıştır. Akut ve konvalesan serum örneklerinde antikor titrelerinde dört kat artış tanısal değer taşır.

2.3.8.4. Klinik Özellikler

Kabakulak virusu, parotit tablosunun başlamasından önceki 7 gün ve sonraki 9 gün boyunca tükürükten izole edilebilmektedir. Parotit öncesi 2 gün ile sonraki 5 gün arası dönem ise en bulaşıcı dönemdir. Enkübasyon süresi 16-18 gündür. Hastalık birkaç gün süren hafif ateş, baş ağrısı, iştahsızlık ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlarla başlamaktadır. Kabakulak enfeksiyonunun tipik belirtisi olan parotit vakaların %30-65'inde görülmekte ve sıklıkla çift-taraflı olup bazen tek taraflıdır. Hastalık sıklıkla 7-10 günde iyileşir. Çocuklarda kabakulak enfeksiyonlarının %30 kadarı ise asemptomatik seyreder, bulgular sıklıkla nonspesifiktir. Komplikasyonlar çocuklarda sık görülmektedir. Kabakulak enfeksiyonu sonrasında olguların %1-10'unda menenjit, %0.1'inde ensefalit gelişebilir. SSS enfeksiyonlarını takiben iyileşme döneminde ataksi, davranış değişiklikleri, elektroensefalografik anormallikler bildirilmiş, ancak bu tabloların birkaç hafta sonra ortadan kalktığı da gözlemlenmiştir (100). Geçici sağırlık %4 oranında bildirilmiştir. Gebeliğin ilk üç ayında geçirilen enfeksiyon ise spontan abortus riskini artırmaktadır (97).

Kabakulak genellikle parotis olmak üzere bir veya daha fazla tükürük bezinin şişmesi ile karakterize akut viral bir hastalıktır. Kabakulağı önemli kılan özelliği salgınlar ile seyredebilmesi ve neden olduğu komplikasyonlardır. Kabakulak enfeksiyonu orşit, ooforit, menenjit ve işitme kaybı gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. Konjenital anomali ile ilişkili değildir, ancak kabakulağın gebeliğin ilk üç ayında spontan abortus riskini artırdığı (%25) bilinmektedir. Komplikasyonlar parotite eşlik edebilir veya parotit olmadan da ortaya çıkabilirler (97,98).

2.3.9. Kuduz virüsü

2.3.9.1. Yapısal Özellikler ve Patogenez

Kuduz, etçil hayvanlardan insanlara bulaşan viral bir zoonozdur. Kuduz etkeni rabdovirus olup tek sarmallı bir RNA virusudur. Virusun insanlara bulaşmasıyla progressif seyirli fatal ensefalit tablosu ortaya çıkabilmektedir. Vücuda alınan virus lezyon etrafındaki kas dokusunda çoğalmaya başlar. Kuduzun enkübasyon süresi ortalama 30 gündür. Kas dokusunda çoğalan virus nöronlara ulaşarak retrograd olarak MSS'ye ilerler. Miyelinsiz motor ve sensoryel sinirleri tercih eder. Beyinde çoğalmaya devam eden virus sinirler aracılığıyla tükürük bezleri ve diğer organlara yayılır (101).

2.3.9.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik olarak insan kuduzunun en sık görülen kaynağı köpek ısırıklarıdır. Çocuklarda yüz ve boyun ısırılmaları daha sık olduğundan hastalık gelişme riski de fazladır. Virus genellikle ısırılma yoluyla vücuda direk inokulasyon sonucu bulaşır (101).

2.3.9.3. Tanı Yöntemleri

Kuduz tanısında rutin laboratuvar testleri güvenilir değildir. Dokuların immünfloresan antikorlarla boyanması ve virus izolasyonu yöntemleriyle tanı konulmaktadır. Aşı olmamış kişilerde ısırılmayı takiben 6 gün - 2 hafta içinde antikorlar saptanabilecek düzeye gelir. Antikor titresinin hızla artması anlamlıdır. Isırılmayı takiben en erken 2. günden itibaren boğaz sürüntüsü ve tükürükten virus izole edilebilmektedir. Virus, boğaz sürüntüsü, tükürük, BOS, göz yaşı ve idrardan izole edilebilir. BOS'ta pleositoz ve protein artışı görülebilir. Beyinde intrasellüler, intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri olarak tanımlanan Negri cisimlerinin görülmesi tanı koydurur. Negri cisimleri, kuduz için patognomoniktir (102).

2.3.9.4. Klinik Özellikler

Isırılma öyküsü olmasa da hidrofobi, aerofobi, eksitasyonlarla seyreden ensefalit ve miyelitlerde kuduzdan şüphelenilmelidir. Ayırıcı tanıda tetanoz da akla gelmelidir. Tetanozda ısırılmayı veya yaralanmayı takiben enkübasyon dönemi daha kısadır. Tetanozda ağrılı kas spazmları arası dönemde rijidite vardır, kuduzda yoktur. Tetanozda hidrofobi yoktur ve BOS bulguları normaldir (103).

2.3.10. İnsan immün yetersizlik virusu (HIV)

2.3.10.1. Virusun Yapısal Özellikleri, Patogenez;

HIV, lentivirus ailesinden retrovirus grubuna ait zarflı tek sarmallı RNA virusudur. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki HIV virusu vardır. Enfeksiyonlardan daha sık sorumlu olan HIV-1'dir. HIV-2 ise daha çok Batı ve Güney Afrika'daki enfeksiyonlardan sorumludur. Reverse transkriptaz enzimi sayesinde viral RNA'dan çift sarmallı DNA kodlar ve bu sayede konağın genomuna grime özelliği kazanır. Virus ilk dendritik hücreleri enfekte eder. Lenfoid dokuda toplanan bu antijen sunan hücreler virus yüzey proteinleri (gp120, gp41) sayesinde yardımcı T hücrelerine (CD4) bağlanır. HIV, CD4 pozitif hücreleri parçalayarak hızlı bir tüketime (turnover) yol açar ve yardımcı T hücreleri sayısında düşme görülür. Uzun bir kuluçka süresine sahip HIV, yardımcı lenfositlerin bir kısmını enfekte etmesine rağmen enfekte olmamış hücrelerin de yaşam süresini kısaltır. HIV enfeksiyonu T-yardımcı lenfositlerde işlev

bozukluklarına yol açarak hücre içi patojenlerle enfeksiyonlara zemin hazırlar. İmmün baskılanmaya neden olarak latent ve persistan enfeksiyona neden olur. CD4 T hücre sayısındaki azalma ve CD8 T hücre sayısındaki artış nedeniyle tipik olarak CD4/CD8 oranı tersine döner (<1). Ayrıca lenfoid hücrelerden makrofajlara ve merkezi sinir sitemine tropizm gösterir (104).

2.3.10.2.Epidemiyoloji

Çocuklarda ilk kez 1982 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kazanılmış immün yetersizlik sendromu şeklinde tanımlanmış ve bundan bir yıl sonra da hastalığın etkeni farklı araştırmacılar tarafından Lymphadenopathy-associated virus (LAV), Human T-cell lymphotropic virus (HTLV-III) ve AIDS-related virus (ARV) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra bu virusların aynı özelliklere sahip oldukları fark edilerek HIV olarak adlandırılmıştır.

İlk vaka 1981 yılında bildirilmiş olup hasta sayısı giderek artmış ve günümüzde tüm dünyayı etkileyen bir pandemi haline gelmiştir. 2013 yılı sonu itibariyle tüm dünyada 35 milyon kişi insan immün yetersizlik virusu (HIV) ile enfektedir. Tüm bu olumsuz sonuçlara karşın dünya genelinde yapılan yoğun çalışmalar sonucunda 2001 yılından beri yeni HIV enfeksiyonu vakaları %38 oranında azalmıştır. Bunun yanında, çocuklar arasındaki yeni enfeksiyon oranı da %58 azalma göstermiştir (104).

Türkiye'de ilk olarak 1985 yılında kazanılmış immün yetersizlik sendromu (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) vakası görülmüş olup 2014 yılı Haziran ayı itibariyle toplam 8238 HIV/AIDS olgusu (7041 HIV pozitif /1197 AIDS) bildirilmiştir. Ülkemizde yıllar içinde HIV/AIDS olgu sayısının giderek artmakta olduğu görülmektedir. 2010 yılında 589 yeni olgu bildirilmişken 3 yıl içinde bu rakam yaklaşık 2 katına çıkarak 2013'te 1391 olmuştur (104).

2.3.10.3.Tanı Yöntemleri

Spesifik antikor yanıtı ölçümü hastalığın tanısında kullanılır. Enzim immunoassay (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELİSA) testi bir kez pozitif bulunduğunda yanlış pozitifliğin dışlanması için tekrarı ve doğrulatıcı testler (Western blot veya immunofloresan assay) yapılmalıdır. HIV-enfekte anneden doğan tüm yenidoğanlar, anneye ait IgG'nin plasentadan pasif geçişi nedeniyle seropozitif olarak doğarlar. Enfekte olmayan bebeklerin çoğu 6-12. aylarda serolojik olarak negatifleşir. Ancak az bir kısmı 18. aya kadar pozitif kalabilir. Bundan dolayı 18 ay altındaki bebekler, seropozitif ise veya HIV-enfekte anneden doğduysa ve HIV'e ait viral partikül veya viral antijen testi en az iki ayrı örnekte çalışılarak tanı doğrulanmalıdır. Maternal kan ile bulaş olabileceğinden tanı için kordon kanı kullanılmamalıdır.

Tanıda en duyarlı ve özgül testlerden biri, viral DNA'nın amplifikasyonu yöntemi olan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)'dur. HIV RNA kopya sayısı ölçümü erken tanıda hassas, oldukça duyarlı ve özgül olan diğer bir testtir. Ayrıca antiretroviral tedavi (ART) başarısını değerlendirmede en iyi niceliksel laboratuvar parametresidir. HIV, viral doku kültürlerinde üretilebilir; ancak teknik olarak zor ve pahalı bir yöntemdir.

CD4 T hücresi sayısı ve yüzdesi; hastalığın evresinin belirlenmesinde kullanılmakla birlikte fırsatçı enfeksiyonlardan korunmada profilaksi başlanması açısından yardımcı olur. Tedaviye başlama kararında ve antiviral tedavi yanıtını izlemde yol göstericidir.

2.3.10.4.Klinik Özellikler

Çocuk hastalarda bulgular genellikle hastalığa özgül olmamasına karşın tedaviyle düzelmemesi ve tekrarlaması tipiktir. Lenfadenopati, hepatosplenomegali, yetersiz tartı alımı, kronik ve tekrarlayan ishal, pnömoni ve ağızda pamukçuk enfeksiyonu sık görülen bulgular arasındadır. Hastalığın klinik olarak 3 evrede sınıflandırılır. "Kategori A" hafif semptomlar, "Kategori B" orta şiddette semptomlar ve "Kategori C" ise ağır semptomlardan oluşur. Hastalıkta kullanılan bir diğer sınıflama ise immünolojik sınıflamadır. CD4 T hücre sayısı ve yüzdesine göre yapılmaktadır. HIV için sınıflaması yapıldıktan sonra, klinik veya immünolojik sınıflama tedaviye cevapla değişmemektedir. Perinatal geçiş olan ve henüz enfeksiyon durumu belli olmayan bebekler "E" (Vertically Exposed) öneki ile belirtilmektedir (104).

HIV enfeksiyonunda, primer hastalığa, tedavinin yan etkilerine veya fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak gelişebilir. Perinatal enfeksiyonda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu %50-90'dır ve başlangıç yaşı 19 aydır. Sıklıkla gelişimsel basamaklarda gerileme, kognitif bozulma, beyin büyümesinde duraklama, mikrosefali ve simetrik motor disfonksiyon bulguları ile seyreden ilerleyici ensefalopati şeklindedir. Psödobülber paralizi, ataksi, nöbet, miyokloni, konuşma bozuklukları görülebilir. Beyin görüntülemesinde atrofi, ventriküllerde genişleme, bazal ganglionlarda kalsifikasyon ve lökomalazi saptanabilir.

2.3.11. Diğer Viruslar

Birçok virusa, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları etkenleri olarak nadir de olsa rastlanabilir. Kızamık virusu, özellikle aşının uygulandığı ülkelerde aşı sonrası aseptik menenjit tablosuna sebep olabilmektedir.

Lenfositik koryomenenjit virusu (LCMV) ev fareleri ve hamsterlardan damlacık yolu ile bulaşır. Sıklıkla sonbahar aylarında pik yapar. Farenjit, miyalji gibi sıklıkla nonspesifik belirtilerle karşımıza gelebilen olgularda menenjit ortaya çıkacaksa genelde prodromal bir

hastalıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Konjenital LCMV, fetal anomalilerin sebebi olabilir. Aseptik menenjitler adenovirus, parainfluenza ve influenza enfeksiyonları ile ortaya çıkabilmektedir. İnfluenza aşısı, rabdovirus, kızamıkçık virusu, parvovirus B19, morbilivirus, çok nadir olmakla birlikte yine akut aseptik menenjit etkeni olabilirler (66).

2.4. Klinik Bulgular

Ensefalit, akut, hayati, acil müdahale gerektiren ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Ensefalit, nörolojik bozukluklara değişen seviyelerde sebep olabilmekle birlikte, klinik bulgu ve semptomlar değişkenlik göstermektedir. Bu farklılık, etkenin MSS'de etkilediği bölgeye, patojene ve çeşitli konak faktörlere göre oluşmaktadır (105). MSS'de etkilenen bölgeye göre, viral enfeksiyonun neden olduğu klinik semptomlar şu şekilde özetlenebilir;

Menenjit; ateş, başağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, ense sertliği ile karşımıza çıkabilmektedir.

Ensefalit, sıklıkla bilinç bulanıklığı, konvülziyon, fokal nörolojik bulgulara eşlik edebilen başağrısı, ateş, kusma yakınmaları ile karşımıza çıkar (102).

Rombensefalit (beyin sapı ensefaliti), miyoklonik sıçramalar, tremor, ataksi, kraniyal sinir tutulumu kliniğinden sorunludur. Vakalar, solunum sıkıntısı, şok, koma ile gelebilirler (106).

Miyelit; kas ağrıları, mesane disfonksiyonu, flask paralizi, reflekslerde azalma veya kayıp ile karakterizedir.

Radikülit; kas ağrıları, disestezi, refleks kayıpları ile gelebilmektedir.

Yenidoğan ve erken sütçocukluğu döneminde ensefalit kliniği nonspesifik olabilmektedir. Ateş, konvülziyon, beslenme sorunları, irritabilite veya letarji, dolaşım bozukluğu varlığında ensefalit ve dissemine viral enfeksiyonlar mutlaka akla gelmelidirler. Özellikle HSV ve enteroviruslar öncelikle akla gelmelidir. Ateş, değişken bir bulgudur. HSV enfeksiyonu olup, MSS etkilenmesi de olan 63 yenidoğanın incelendiği bir seride, olguların %49'unda letarji, %57'sinde konvülziyon, %63'ünde deri lezyonları, %44'ünde de ateş olduğu bildirilmiştir (105).

Büyük çocuk ve adolesanlarda ise ensefalit, sıklıkla ateş, psikiyatrik semptomlar, duygu durum değişiklikleri, hareket bozuklukları, ataksi, konvülziyon, hemiparezi ve kraniyal sinir tutulumları gibi lokalize nörolojik bulgular, stupor, letarji, koma gibi klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir(107). Altı hafta ile 18 yaş arası ensefalit tanısı almış 50 çocuk

olgunun prospektif incelendiği bir seride, hastaların %80 ateş, %78 konvülziyon (%79 fokal), %56 fokal nörolojik bulgular, %47 bilinç bulanıklığı kliniği ile prezante olduğu bildirilmiştir (108).

2.5. Tanı Yöntemleri

Ensefalit, tanısında hızlı, geniş kapsamlı ve sistematik yaklaşım gerektiren ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Erken tanı, hastanın yönetimi ve prognozunu etkilemektedir. Tanıdan önce birinci basamak hastanın stabilizasyonunu sağlamaktır, ardından tanı için sistematik bir yaklaşım gerekmektedir. Öncelikli olarak klinik durum tanımlanmalıdır (akut ensefalit, post-enfeksiyöz ensefalit, otoimmün ensefalit, menenjit, toksik veya metabolik ensefalopati vb.). Ardından detaylı anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalıdır. Yardımcı laboratuvar testleri, BOS örneklemesi, kraniyal görüntüleme, EEG yöntemleri faydalıdır.

Öykü; Hastalarda anamnez, sıklıkla hastanın yaşı veya değişen bilinç durumu nedeniyle yakınlarından, ailesinden alınmaktadır. Seyahat öyküsü veya böcek, kene, sivrisinek, toksinler vb. maruziyet varlığı gibi spesifik sorular sorulmalıdır. Öykü, tanı için oldukça önemli ipuçları vermektedir. Yenidoğan dönemi enfeksiyöz etiyolojilerden CMV, HSV-2 veya HSV-1, rubella virus aklımıza gelirken, nonenfeksiyöz sebeplerden metabolik hastalıklardan organik asidemiler, üre siklus defektleri düşünülmelidir. Yaz aylarında daha çok enteroviruslar, yaz sonu sonbahar başlangıcında arboviruslar, kış dönemi ise özellikle KKK aşı uygulaması yetersiz olan bölgelerde post-enfeksiyöz ensefalit düşünülebilir. Kuş veya at teması durumlarında arbovirus, hendra virus akla gelebilen etkenler olabilirler. İmmün yetersizlikli bir olguda CMV, enterovirus, HHV-6, HSV, VZV, Batı Nil virusu (WNV) ilk akla gelecek viruslardır (109).

Fizik muayene; Fizik muayene, fokal bulguları belirleyebilmek için dikkatli bir nörolojik muayeneyi de içermelidir. Tüm sistemler detaylı olarak muayene edilmelidir. Nörolojik değerlendirmede mental motor ve duyu değerlendirmeleri, kraniyal sinir muayenesi, serebellar muayene, refleksler değerlendirilmelidir. Olgularda, bilinç durumu değerlendirmek ve izlemek adına Glasgow koma skalası yardımcı bir değerlendirme yöntemidir. Fizik muayene bulguları, etkenin belirlenmesinde önemli ipuçları sunabilmektedirler (Tablo 3). Örneğin HSV, VZV, herpes B virus, HHV-6, Batı Nil virus, rubella virus, enteroviruslar, HIV, döküntü varlığında; kabakulak virusu parotit varlığında; HIV, EBV, CMV, kızamık virusu, kızamıkçık virusu, WNV etkenleri lenfadenopati varlığında; HSV, enteroviruslar hepatit varlığında; CMV, retinit varlığında; St. Louis ensefalit virusu, üriner semptomlar varsa veya solunum sistemi bulguları

halinde influenza virus, adenovirus akla gelebilecek viral etkenler olabilirler. Nörolojik bulgulardan serebellar ataksi olması, VZV, EBV, kabakulak virusu, St. Louis ensefalit virusu düşündürebilirken, HSV ve EBV, kraniyal sinir tutulumlarında akla getirilmesi gereken etkenlerdir. Unutkanlık varlığında, kızamık, CJD virusu, HIV düşünülebilir. Flask paralizi enteroviruslar (enterovirus71, coxsackievirus), Japon ensefalit virusu, WNV düşündürebilirken, rombensefalit bulguları olan olgularda yine enterovirus 71 ve WNV yanında HSV de akla getirilmelidir (109).

Tablo 3. MSS enfeksiyonlarında sık görülen belirti ve bulgular

- ✓ Başağrısı
- ✓ Ateş
- ✓ Ense sertliği
- ✓ Bilinç değişikliği
- ✓ Kernig
- ✓ Brudzinski
- ✓ Bulantı, kusma
- ✓ Konvülziyon
- ✓ Fokal nörolojik belirtiler
- ✓ Papilla ödemi

Laboratuvar değerlendirmeleri; Klinik tanıyı desteklemek ve etiyoloji belirlemek için laboratuvar değerlendirmeleri yapılmaktadır (Tablo 4). Ensefalit düşünülen olgularda tam kan sayımı, kan kültürü, serum elektrolitleri, glukoz, amonyak, kan üre nitrojen, kreatinin, serum aminotransferazları, kan pH ölçümü (kan gazı), koagülasyon testleri, viral seroloji (EBV, HIV), gerekli durumlarda anti-NMDAr ve anti-VGKC antikor tayini yapılmalıdır. Nazofarengeal sekresyonlarından viral kültür, solunum paneli gönderilmeli, idrar ve gayta kültürleri alınmalı, gaytada enterovirus PZR, idrar örneğinde toksikoloji ise gerekli durumlarda değerlendirilmelidir. Kontraendikasyon yok ise, yapılacak olan BOS incelemesinde alınan örneklerden hücre sayımı, protein glukoz bakılması, Gram boyama yapılması, bakteriyel kültür yapılması önerilmektedir. BOS PZR, HSV ve enteroviruslar olmak üzere patojenlerin belirlenebilmesinde oldukça yardımcı bir testtir (109-111), negatif sonuçlar ise etkeni dışlamaz.

Virusa özgü IgM antikorlarının BOS'ta tayini MSS enfeksiyonuna işaret eder; çünkü IgM antikorları kan beyin bariyerini geçemez.

Tablo 4. Lomber ponksiyon kontrendikasyonları

✓ Artmış intrakraniyal basınç bulguları,
✓ Ağır kardiyopulmoner bozukluk,
✓ Lomber ponksiyon bölgede cilt enfeksiyonu
✓ Trombositopeni (rölatif)

BOS incelemesi; Kontrendike bir durum yoksa lomber ponksiyonun, ensefalit düşünülen her olguda yapılması önerilmektedir (107). Öncesinde nörolojik sistem görüntülemesi önerilir. MRG, ensefalitte daha sensitif ve spesifik olduğundan öncelikli önerilse de görüntülemeyi hemen yapabilmek sıklıkla mümkün olmamaktadır. Günümüzde lomber ponksiyon öncesi, şift veya yer kaplayıcı lezyon varlığı gibi kontrendike bir durum olup olmadığını belirleyebilmek için bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılmaktadır. Viral ensefalit, viral menenjit, meningoensefalit olgularında BOS bulguları benzerlik göstermektedir. %3-5 olguda ise BOS değerlendirmeleri tamamen normal bulunabilmektedir (112) (Tablo 5). %60 olguda BOS'ta pleositoz görülmektedir. BOS lökosit düzeyi 0-500 hücre/mikroL aralığında saptanmakta, sıklıkla lenfosit dominansında olmakla birlikte, enfeksiyonun ilk 24-48 saatinde nötrofil hakimiyeti de görülebilmektedir (113,114). BOS'ta genellikle eritrosit görülmez, varlığı nekrotizan ensefalitleri düşündürebilir (HSV ensefaliti, La Crosse ensefaliti). BOS proteini hafif artmıştır fakat sıklıkla 150 mg/dL altındadır. BOS glukozu ise normaldir, sıklıkla kan glukozunun yarısının üzerinde değerler saptanmaktadır.

Tablo 5. Normal BOS bulguları

Görünüm	: berrak
Renk	: renksiz
Dansite	: 1006-1008
pH	: 7.31
Hücre sayısı	: 0-5 lenfosit/ mm^3
Protein	: 15-45 mg/dL
Glukoz	: 40-60 mg/dl
Albumin	: %50-55

1500 ensefalit tanısı almış çocuk olgunun incelendiği bir çalışmada BOS protein ve lökosit düzeylerinin oldukça geniş bir aralıkta olduğu görülmüştür (115). Enfeksiyöz ensefalitlerde, nonenfeksiyöz olan olgulara göre daha yüksek BOS lökosit düzeylerine rastlanmış (ortalama BOS lökosit 53.3-9.5), protein düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır (ortalama 71-67 mg/dL). Olguların %83'ünde BOS lökosit sayısı >6 hücre/mikroL ve %32'sinde protein düzeyi <45 mg/dL saptanmıştır (115).

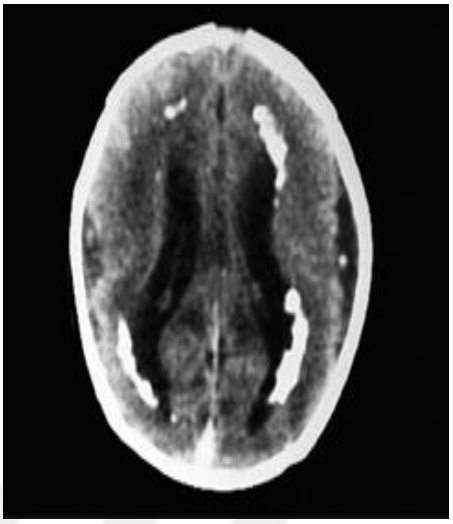
BOS PZR, HSV-1 için oldukça sensitif ve spesifik bir tanı testidir. Enfeksiyonun ilk günlerinde sonuçlar negatif alınabilir (102). Enterovirus serotipleri ise BOS PZR ile saptanamamaktadır. Çocuklarda önemli ensefalit patojeni olan Enterovirus71 ise nadiren saptanabilmektedir (116,117).

Otoimmün ensefalit düşünülen ensefalit olgularında kan ve BOS örneklerinden voltaj kapılı potasyum kanalları (anti-VGKC antikor)ve N-metil-D aspartat reseptör antikor (anti NMDAr antikor) tayinleri de gerekli vakalarda önerilmektedir.

Görüntüleme yöntemleri; Ensefalit olgularında nörolojik görüntülemeler normal olabildiği gibi beyin ödemi, serebral kortekste, gri-beyaz cevherler, talamus veya bazal ganglialarda inflamasyon bulgularına da rastlanabilmektedir (118). HSV ensefalitinde ek olarak hemoraji ve nekroz bulgularına rastlanabilmektedir (116,119). Prospektif serilerde ensefalit tanısı almış çocuklarda %30-%37 oranında nörolojik görüntülemelerde anormallik gösterilmiştir (108). Kraniyal MR, ensefalit için altın standart görüntüleme yöntemi olsa da, kontrastlı veya kontrastsız BT'de, MRG'nin uygulanamadığı yada ulaşılamadığı durumlarda kabul edilebilir bir alternatif olarak görülmektedir (109). MRG, ensefalitin erken tanısında BT'den üstündür fakat yenidoğan ve sütçocuklarında difüzyon görüntüleme daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (120). BOS örneğinde HSV PZR negatif sonuçlanmasına karşın MRG bulgularına göre HSV ensefaliti tanısı almış vakalar bildirilmiştir (117,121). MRG aynı zamanda akut dissemine ensefalomiyelit, kafa travması, intrakraniyal hemoraji, yer kaplayıcı lezyon gibi ayırıcı tanıda düşünülen hastalıkların dışlanması veya saptanması için de yardımcıdır. Patojene özgü bazı nörolojik görüntüleme bulgularına da rastlanmaktadır. Öncelikle HSV olmak üzere herpes viruslar ve sifiliz, temporal lob tutulumu ile seyretmektedir. Flavivirusların neden olduğu ensefalit olgularında ise lezyonlar talamus, bazal ganglia ve mezensefalon bölgelerinde T1'de hipointens, T2'de hiperintens görünüme rastlanabilmektedir (Resim 2). Enterovirus71 ensefalitinde mezensefalon, pons ve medullada T2 sekanslarda hiperintens değişiklikler görülebilir. İnfluenza, parainfluenza, adenovirus, respiratuvar sinsisyal virus kaynaklı ensefalit olgularında sıklıkla talamus veya bazal ganglia bölgelerinde

değişiklikler izlenmektedir. CMV konjenital enfeksiyonlarında intrakraniyal kalsifikasyonlar yine dikkat çekicidir (Resim 3).





Resim 2. Kraniyal MRG T2 sekansta sol temporal lobta hiperintensite, beyaz cevherde ödem	**Resim 3.** Konjenital CMV hastalığı ve MSS tutulumu. Lineer periventriküler kalsifikasyonlar ve kortikal atrofi.

*Elektroensefalogram (EEG);*Acil tabloda yapılan ilk görüntüleme tetkiklerinden olmasa da ensefalit olgularında hastanın stabilizasyonu sağlanması ardından uygun koşullar sağlandığında EEG değerlendirmesi önerilmektedir. EEG, ensefalit ile nonkonvülzif status ayrımında yardımcıdır. Devamlı EEG kaydı, konvülziyonlar, nonkonvülzif status, nöbet benzeri hareketler ayırımında faydalı bir incelemedir. EEG bulguları nonspesifik olabilir. %87-96 ensefalitli çocukta ise anormal EEG bulgularına rastlandığı bildirilmiştir (102,115).EEG, generalize yavaşlama gibi bulgular yanında etiyolojiye özgün bulgular da verebilmektedir.

Tanı Kriterleri; 2014 yılında Uluslararası Ensefalit Konsorsiyumu'nda enfeksiyöz veya otoimmün kaynaklı ensefalit ve ensefalopati tanısında tanı kriterleri belirlenmiştir. Sebebi bilinmeyen, 24 saat ve daha uzun süren değişen seviyelerde bilinç bulanıklığı, letarji, kişilik değişiklikleri gibi mental durum değişiklikleri olması ve aşağıda belirtilen kriterlerden ikisinin varlığı veya tek başına üç kriterin varlığı ensefalit tanısını desteklemektedir. Yardımcı kriterler şu şekilde özetlenmiştir (102,108,109);

- Son 72 saat içinde ateşin 38'C üzerine çıkması,
- Yeni gelişen generalize veya fokal konvülziyon görülmesi,
- Yeni gelişen fokal nörolojik semptomların varlığı,

- BOS lökosit sayısının 5hücre/mikroL üzerinde olması,
- Nörolojik görüntülemelerde ensefaliti destekleyen bulguların varlığı,
- EEG'de ensefalit destekleyen bulguların varlığı.

Ensefalit tanısının doğrulanması için beyindeki inflamasyonun patolojik tayini, patolojik, mikrobiyolojik ve serolojik testler ile ensefalitten sorumlu patojenin belirlenmesi, eğer şüphe ediliyor ise otoimmün değerlendirme önerilmiştir.

2.6. Tedavi

Ensefalit, akut, hızla kötüleşebilen, tanı ve tedavi girişimlerinin hızla yapılmasını gerektiren yaşamsal önemde acil bir durumdur. Tanı ve tedavi, yaklaşımları genellikle eş zamanlıdır. Ensefalit olasılığı bulunan hastalar, etkenin belirlenmesi beklenirken, temas, damlacık ve havayolu önlemleri alınarak izole edilmelidirler.

Ensefalit tedavisi, temelde destek tedavisi ve öngörüsel antiviral (ve bakteriyel menenjitin dışlanamadığı olgularda BOS inceleme ve ekim sonuçları alınana kadar yaşına uygun öngörüsel antibiyotik kullanımıyla antibakteriyel) tedaviden oluşmaktadır.

Beş yaşından küçük çocuklar ve akut evrede koma, konvülziyon ya da fokal nörolojik bulgu görülen olgular ve ağır ensefalitli hastalar yoğun bakım birimlerinde izlenmelidirler. Vakaların havayolu güvenliği sağlanmalı, Glasgow koma skalası 8 ve altında olan olgular entübe edilerek havayolu güvence altına alınmalı, sıvı elektrolit dengesi sağlanmalı, aldığı çıkardığı sıvılar izleme alınmalı, dolaşım bozukluğu varsa uygun hidrasyon desteği sağlanmalı, konvülziyon görülmesi halinde tedavisi başlanmalı, gastrointestinal sistem kanamaları, damar içi pıhtılaşma riskleri açısından takip edilmelidir.

Ensefalit nedenli ölümlerin yarıya yakınında etken HSV'dir. HSV ensefaliti, birincil enfeksiyon, latent, reaktivasyon veya reenfeksiyon sonucu gelişebilmektedir. HSV-2 yenidoğan döneminde ağır ve sıklıkla ölümcül seyirli ensefalitin önde gelen etkeni, HSV-1 ise daha büyük çocuklarda alışılmış ensefalit etkenidir. HSV ensefalitinde uygun tedavi verildiğinde bile hayatta kalan vakaların çoğunda nörolojik kusurlar görülebilmektedir. HSV ensefalitinde intravenöz asiklovir tedavisi yaşamsal öneme sahiptir. Bu nedenle ensefalit düşünülen tüm hastalarda en kısa sürede, tanısal incelemeler sonuçlanana kadar asiklovir tedavisine başlanmalıdır. Asiklovirin dozu yaşa göre farklılık göstermektedir. 1-3 ay arasında 20mg/kg/doz 8saat arayla, 3ay-12 yaş arasında 10-15mg/kg/doz 8 saat arayla, 12 yaş ve üzerinde ise 10mg/kg/doz 8 saat arayla verilmesi önerilmektedir. 3 ay-12 yaş grubunda 8saat

arayla 20 mg/kg/doz tedavi şekli de onay almıştır fakat bu dozda kullanımlarda böbrek fonksiyon testlerinin takibi daha da önem kazanmaktadır. BOS veya başka bir örnekte HSV PZR pozitif ise tedavi 21 gün devam ettirilmelidir. 21 gün sonunda BOS HSV PZR tekrar edilmeli, pozitiflik devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir. BOS HSV PZR negatif olan ensefalitli olguların asiklovir tedavilerinin devamı kararı ise bireyselleştirilmiştir. Klinik değerlendirme ya da örneğin EEG'de temporal dikenlerin varlığı, görüntülemede temporal lob tutulumu olması durumlarında asiklovir tedavisi sonlandırılmadan önce lomber ponksiyon işleminin tekrar edilmesi önerilmektedir.

Ensefalit VZV'nin birincil enfeksiyonu (suçiçeği) yada reaktivasyonu (herpes zoster, zona zoster) ile gerçekleşebilir. VZV ensefalitinde asiklovir kullanımı uygundur, seçenek olarak gansiklovir, ek tedavi olarak kortikosteroidler de gereğinde kullanılabilirler.

EBV ensefalitinde ise özgül bir antiviral tedavi yoktur; asiklovir kullanımı önerilmez. İlgili kılavuzdaki görüş, yarar-zarar dengesi gözetilerek steroid kullanılabileceği yönündedir.

Konjenital CMV enfeksiyonunda ağır süreğen beyin tutulumu sık karşılaşılan bir durumdur. Edinsel CMV ensefaliti seyrektir, sıklıkla immünsüprese çocuklarda görülmektedir. Tedavide gansiklovir ya da gansiklovir ve foskarnet kombinasyonları önerilmektedir.

HHV-6 ensefalitinde immün yetersizlikli olgularda gansiklovir ya da foskarnet kullanımı önerilir.

Ensefalit etkeni influenza virusu ise oseltamivir, kızamık virusu ise ribavirin kullanılabilir. Arboviral menenjitlerde spesifik bir tedavi bulunmamaktadır.

Viral menenjitin çoğu etkeni için, onaylı antiviral tedavi yaklaşımı yoktur. Enteroviruslar önde gelen bir viral menenjit etkenidir; Plekonaril enterovirusun soyulmasını (uncoating) ve konak hücre reseptörlerine bağlanmayı önler. Komplike olmayan enteroviral menenjitte kullanım onayı olmadığı bildirilmektedir. Plekonarilin baş ağrısının düzelmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (122).

2.7. Prognoz

Viral ensefalitlerde prognoz, hastanın yaşı, patojen ve nörolojik bulgulara göre değişmektedir. Akut dönemde koma, konvülziyon veya fokal nörolojik bulgular olması, olgunun 5 yaş altında olması, yoğun bakım ihtiyacı olması, etkenin herpes simpleks virus olması, kraniyal MRG'de difüzyon kısıtlılığı kötü prognostik kriterler olarak bildirilmiştir (123,124).

Çocukluk çağı ensefalit olgularında mortalite %0-7 arasında bildirilmektedir. Mortalite etkene bağlı (Herpes simpleks ensefaliti, doğu at ensefaliti) artış gösterebilmektedir. 71 vakanın incelendiği tek merkezli bir seride, 24 (%34) çocukta 6-12 ay içinde tam düzelme olduğu gösterilmiştir (113). Persistan nörolojik etkiler; kişilik değişiklikleri, davranış problemleri (dikkat eksikliği), hareket bozuklukları (tik hastalığı), öğrenme güçlükleri, görme kaybı, parezi, ataksi, tekrarlayan başağrıları, uyku bozuklukları olarak gözlemlenmektedir (113,125).

Nörolojik bulgular açısından 99 ensefalit tanısı almış çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, olgular ortalama 35.6 ay izlenmiş ve %51 vakada nörolojik sekel olmadığı, %23 vakada öğrenme güçlükleri, %19 gelişim geriliği (%7 global gelişim geriliği), %10 davranış problemleri, %2 motor defisit, %1 görme sorunları, %1 işitme sorunları ve %1 mesane spastisite bildirilmiştir (122).

Uzun dönemde olguların destek tedavileri, rehabilitasyon ve izlenmelerinin taburculuk sonrası en az bir yıl devamı önerilmektedir (113). Viral ensefalitte uzun dönemde sekel oluşup oluşmayacağı erken dönemde öngörülemeyebilir. İşitme değerlendirmesi, taburculukta yapılmalıdır. Ensefalit tanısı almış çocuk ve adolesanlar, gelişim geriliği ve beceri kaybı açısından risklidirler. Bu olguların izleminde nöropsikolojik testler nörolojik defisitlerin belirlenmesinde faydalıdır (127).

2.8. Korunma

Viral ensefalitte tedavi seçenekleri sınırlı olduğundan enfeksiyondan korunma oldukça önem kazanmaktadır.

Primer korunma için kaynaklar, el yıkama, aktif HSV lezyonları olan annenin sezaryen ile doğurtulması, ulusal aşılama programına uygun olarak immünizasyon sağlanması (Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, influenza aşıları vb.), seyahat durumunda gidilecek bölgeye uygun immünizasyonun sağlanması (Japon ensefaliti aşısı vb.), böcek, sinek, kene ısırıklarından korunmaya çalışmak gibi önlemler önermektedir (128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesinde etik kurul onayı alındı ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu.

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Temmuz 2013 - Temmuz 2016 tarihleri arasında başvuran, viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tüm hastaların isim, soy isim, dosya numarası, yaşı ve cinsiyeti kayıt altına alındı. Viral menenjit, aseptik menenjit, meningoensefalit veya ensefalit şüphesi olan hastalardan lomber ponksiyon ile beyin-omurilik sıvısı ve kan örnekleri alındı, hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırıldı. Viral genom tayini, BOS'ta multipleks PZR ile, spesifik viral antikor yanıtı ise hem BOS'ta hem de serumda ELISA yöntemi ile araştırıldı. Hastaların tanısı, BOS'un biyokimyasal göstergeleri, Gram boyaması, Giemsa boyaması, bakteriyolojik kültürü, BOS viral panel incelemesi, PZR testi ve klinik bulgulara dayanılarak konuldu. Retrospektif olarak hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri her hastanın dosyasından ve epikrizlerinden öğrenildi.

Değişen seviyelerde yeni gelişen nörolojik sistem sorunları ile başvuran fakat izleminde demiyelinizan hastalık, akut inflamatuvar polinöropati tanıları alan, genel durumu kötü olduğu için lomber ponksiyon yapılamayan veya lomber ponksiyon yapıldığı halde travmatize olan ve eşlik eden ciddi kronik hastalığı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Dışlama kriterlerine uyan hastalar dışında tüm viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirilmeye alınan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların başvuru yaşı, başvuru anında ateş, bilinç değişikliği, kusma, ishal, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları, konvülziyon, fokal nörolojik bulgular, meningeal irritasyon bulguları, döküntü, papilödem olup olmadığı kaydedildi.

Başvuru öncesinde antibiyotik kullanım öyküleri sorgulandı. Öncesinde bilinen hastalık öyküsü olup olmadığı, devamlı kullandığı ilaçlar, ailede epilepsi varlığı, febril konvülziyon öyküsü sorgulandı. Hastaların immünolojik durumu değerlendirildi. Başvuru anındaki hemogram değerleri, akut faz tetkikleri (C-reaktif protein ve bakılabilmişse prokalsitonin düzeyleri) kaydedildi. C-reaktif protein için 5 mg/L ve üzerindeki değerler, prokalsitonin için ise 0.5 µg/Lve üzerindeki değerler yükseklik olarak kabul edildi. Hastaların nörolojik görüntülemelerinde (yapılabilmişse bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalografi) ensefalit lehine yorumlanabilecek bulgu olup olmadığı kaydedildi. EEG'de yavaşlama, Kraniyal MRG'de lezyoner bulguların varlığı, kraniyal BT'de fokal serebral

ödem veya nekroz varlığı ensefalit lehine yorumlandı. Hastaların antibiyoterapi, antiviral ve antikonvülzan tedavileri ve süreleri incelendi. Hastaların hastane yatış süreleri, yoğun bakım yatışı, mekanik ventilasyon gerekliliği olup olmadığı kaydedildi.

Ensefalit şüphesi ile incelemeye alınan hastalar, 'ek-1' belgesinde bahsedilen kriterler ile retrospektif olarak incelendi ve başvuru yakınmaları, laboratuvar sonuçları, uygulanan tedaviler ve taburculukta yeni gelişen bir sekel olup olmadığı kaydedildi. Hastalar taburculuktan sonraki iki ay ile bir yıl içinde kontrole çağırılarak nörolojik görüntülemeleri, EEG bulguları, epilepsi varlığı, nöromotor değerlendirmeleri, öğrenme güçlükleri olup olmaması ve fizik muayeneleri yapılarak değerlendirildi.

Hastalar kontrolde değerlendirilirken, motor fonksiyon kayıpları, öğrenme güçlüğü, epilepsi gelişimi, işitme kaybı ve görme kusuru sorgulandı. Bu değerlendirme sırasında hastaların genel görünümü, detaylı nörolojik muayeneleri, nörolojik görüntülemeleri yapıldı. İlk başvurudan sonraki servis yatışı döneminde ve taburculuktan sonraki dönemde konvülziyonu olmayan, nörolojik görüntülemeleri normal olarak rapor edilen fakat antiepileptik tedavileri devam eden hastalar, sekel değerlendirmede, konvülziyon geçiren hastalar grubuna dahil edilmedi. Altı ay ve altındaki hastalar da öğrenme güçlüğü grubunda değerlendirmeye alınmadı.

BOS viral panelinde pozitif ve negatif sonuçlar alınan hastaların sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

İstatiksel Yöntem:

İstatistiksel analiz, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) 21 paket programı ile yapıldı. Normallik denetimi Shapiro Wilk ile Kolmogorov Smirnov testleri ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, ortanca, en düşük - en yüksek, sıklık ve yüzde olarak verildi. Normal dağılan ölçümsel veriler bağımsız gruplarda t testi ile diğerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler ikişerli gruplar halinde ki-kare ve Fisher kesin olasılık testleri ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BOS viral panel çalışılırken aşağıdaki talimatlara uyuldu.

Uygulama;

Seegene Viral Menenjit Kiti ile BOS örneklerinde izolasyon, inhouse PZR ve jelde görüntüleme yapıldı. Uygulamada reaktifler olarak, Ribospin vRD Ekstraksiyon kiti (GeneAll)

ve Seeplex Meningitis-V1/V2 ACE Detection kiti (Seegene) kullanıldı. Cihaz, Thermal Cycler (PZR cihazı) idi.

DNA ekstraksiyonu aşaması;

Bu aşamada ependorf tüpe 300 µL BOS eklenip üzerine 5 µL Internal kontrol ilave edildi. 13,000x rpm de 5 dk santrifüj edildi. Üst sıvı yeni bir ependorfa aktarıldı, üzerine 500 µLVL koyulup vortekslendi, 10 dk. oda ısısında bekletildi. Üzerine 700 µL RB1 koyup vortekslendi. Mini spin kolonlarda 750 µL'şer olarak, iki seferde 10,000xg'de 30 sn santrifüj edilerek geçirildi. Alta geçen sıvı döküldü. 500 µL RBW spin kolonlara eklendi. 10,000xg'de 30 sn santrifüj edildi. Alta geçen sıvı döküldü. 500 µL RNW eklendi. 10,000xg'de 30 sn santrifüj edildi. Alta geçen sıvı döküldü. 10,000xg'de 1dk santrifüj edildi. Alt tüp atıldı. Spin kolon yeni ependorfa alındı. Üzerine 30 µL Nuclease free water eklenip, 1dk oda ısısında bekletildi. 10,000xg'de 1dk santrifüj edildi. Üsteki kolon atıldı. Tüpte kalan sıvı eksraksiyon ürünü olup çalışma yapılıncaya kadar -20 C'de saklandı.

cDNA (komplementer DNA) aşaması;

Öncelikle, -20°C'de saklanan kit çözüldü, her bir örnek için hazır cDNA tüplerinin üzerine 2 µL Random primer eklendi. Üzerine 8 µLizolasyondan eklendi. Termal Cycler cihazına (PZR cihazı) yüklendi. Cdna'sı yapılan örnekler PZR için cihazdan alınıp izolasyon odasına götürüldü. Temiz odada 200 µL'lik PZR tüplerinde PZR mixi hazırlandı.

25^0C	5 dk
37 ^{0}C	59 dk
94 ^{0}C	2 dk
4 ^{0}C	∞

Inhouse PZR aşaması;

V1 panel; 2µL 10X MV1 ACPM, 3µL 8-MOP, 10µL 2X Mulltiplex Mastermix. Toplam hacim 15µL PZR mixi üzerine V1 paneli için izolasyon tüpünden 5µLeklendi.V2 panel;n2µL 10X MV2 ACPM, 3µL 8-MOP, 10µL 2XMultiplex Mastermix. V2 paneli için hazırlanan mix üzerine Cdna'dan 5 µL eklendi.

PZR programı;

94 ^{0}C (başlangıç denatürasyon)	15 dk
94 ^{0}C (denatürasyon)	30 sn
63 ^{0}C (bağlanma)	90 sn
72 ^{0}C (uzama)	90 sn
2'den 4'e kadar olan aşamalar 40 kez tekrar edilir.	
72 ^{0}C (son uzama)	10 dk
10 ^{0}C (saklama)	∞

PZR yaklaşık 3 saat 10 dk sürdü. PZR işleminden sonra amplifikasyon ürünlerinden 5 µl % 2'lik agaroz jelde 100 volt akımda yürütülerek sonuçlar değerlendirildi.

Agaroz Jel Hazırlanması;

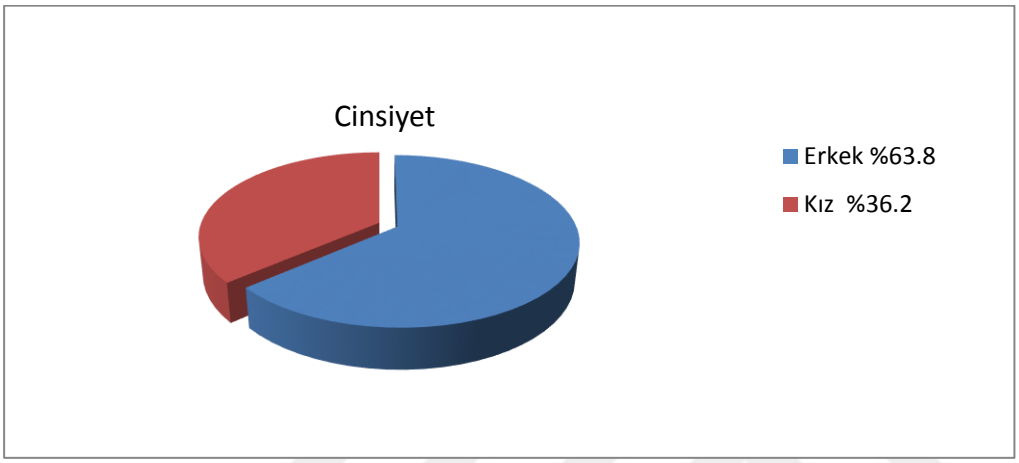
TAE (1X) Buffer içinde %2'lik agaroz jel hazırlandı (40 mL TAE + 0.8 g Agaroz) cam balonda ısıtılıp agaroz iyice çözündürüldü. Elle tutabilecek kadar soğuduğunda, 45-50^{0}C, 4µl EtBr eklendi. Sallanarak dağılması sağlandı, tarak yerleştirilmiş jel box'a homojen bir şekilde döküldü. 2 µl yükleme bufferı ve 5 µl PZR ürünü (bir pozitif bir de negatif kontrol de olacak) yükleyip 100 volt'ta 20 dakika yürütüldü.

Menenjit V1 ACE Agaroz jel (bp)	
İnternal kontrol	1000
CMV DNA	590
HHV6 DNA	482
EBV DNA	400
HSV2 DNA	308
VZV DNA	251
HSV1 DNA	189

Menenjit V2 ACE Agaroz jel (bp)	
İnternal kontrol	850
Enterovirus RNA	194

4. BULGULAR

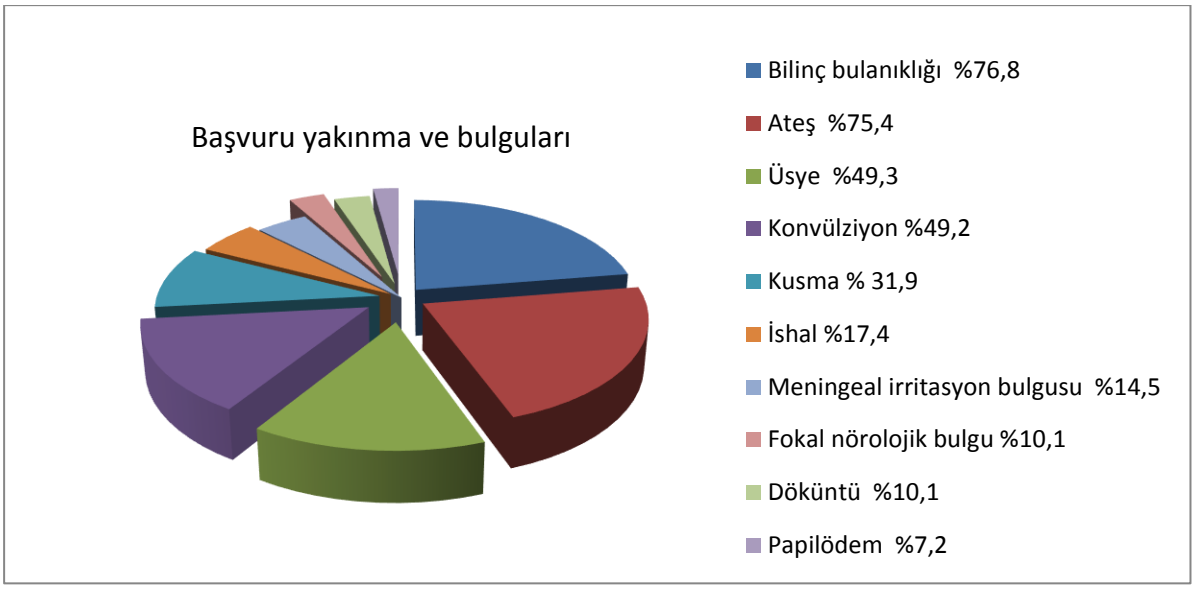
Çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na Temmuz 2013 - Temmuz 2016 tarihleri arasında başvurmuş, viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınmış 69 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş aralığı 1.5 ay ile 275 ay arasında değişmekte olup ortanca yaşı 31 aydı. Hastalarımızın 25'i (%36.2) kız, 44'ü (%63.8) erkekti (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastalar başvuru yakınmalarına göre incelendiğinde, başvuru anında en sık bulgu, bilinç bulanıklığı 53 (%76.8) hastada görülürken, ikinci en sık görülen bulgu olan ateş 52 (%75.4) hastada bulunmaktaydı. Üst solunum yolu enfeksiyonu 34 (%49.3) hastada, ASYE1 (%1.4) hastada mevcuttu. Başvuru anında fokal nöbet 5 (%7.2), generalize nöbet 29 (%42) hastada görüldü. Hastaların 22'sinde (%31.9) kusma, 12'sinde (%17.4) ishal, 10'unda (%14.5) meningeal iritasyon bulgusu, 7'sinde (%10.1) fokal nörolojik bulgu, 7'sinde (%10.1) döküntü saptandı (Şekil 2, Tablo 6). Olguların%50.7'sinde (35) papil ödem araştırılmış olup 5 (%7.2) hastada mevcuttu.

Hastaların başvuru öncesinde 12'sinin (%17.4) devamlı ilaç kullanımı söz konusu olup bu ilaçlar; hastaların birinde astım nedeniyle flutikazon inhaler ve montelukast ve 9 hastada ise antiepileptik (levetiresetam, klonozepam, fenobarital, valproik asit ve kombinasyonları) ve 2 hastada ise konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile hidrokortizon idi.



Şekil 2. Hastaların başvuru yakınma ve bulguları

Hastaların anamnezleri incelendiğinde 34 (%49.3) hastanın başvurudan önce antibiyoterapi alma öyküsü olduğu öğrenildi. Öncesinde 6 (%8.7) hastanın geçirilmiş febril konvülziyon öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların 2'sinde (%2.9) ailede epilepsi varlığı mevcuttu.

Tablo 6. Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 vakanın başvuru anındaki yakınma ve bulguları

Başvuru bulguları	vaka (n:69)	yüzdesi (%)
Bilinç bulanıklığı	53	76.8
Ateş	52	75.4
ÜSYE	34	49.3
Konvülziyon	34	49.2
Kusma	22	31.9
İshal	12	17.4
Meningeal irritasyon bulgusu	10	14.5
Fokal nörolojik bulgu	7	10.1
Döküntü	7	10.1
Papilödem	5	7.2

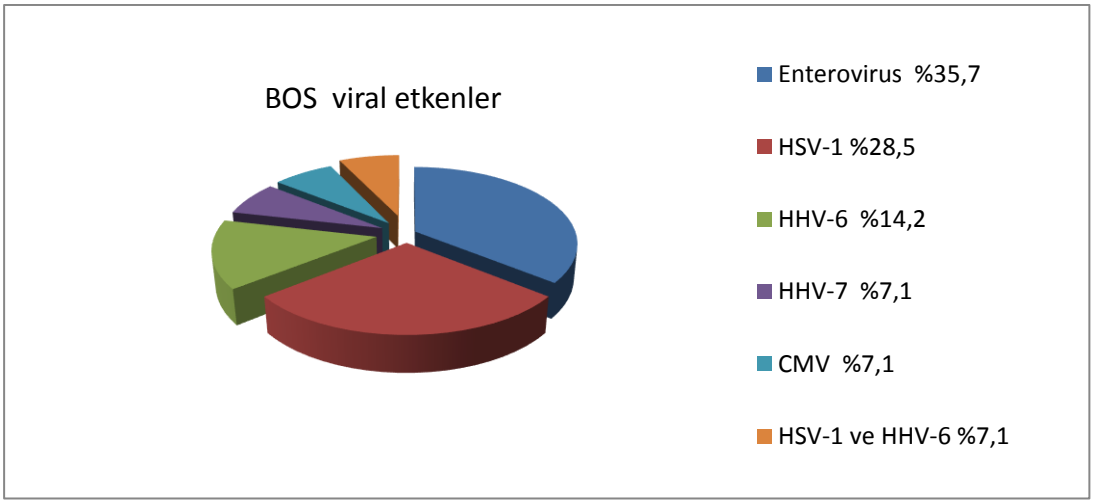
Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 hastanın laboratuvar tetkikleri incelendiğinde hastaların 17'sinde (%24.6) lökositoz, 10'unda (%14.5) lökopeni görülürken, 42 hastada (%60.9) normal sınırlarda tam kan sayımı sonuçları mevcuttu. En yüksek mutlak lökosit değeri 24,200/µL iken en düşük değer 3,000/µL olup ortanca lökosit değeri 10,570 /µL idi. C-reaktif protein 37 hastada (%53.6) yüksek saptandı. Prokalsitonin

yüksekliği ise 37 (%53.6) hastada mevcuttu. BOS'ta protein 15 hastada (%21.7) yüksek iken (45 mg/dL ve üzerindeki değerler), 8 hastada (%11.6) BOS glukoz düşüklüğü (40 mg/dL ve altındaki değerler) saptandı. BOS örneklerinde hücre, 8 hastada (%11.6) görüldü (Tablo 7). Hastaların 3'ünde (%4.4) hemokültürde MRKNS (metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok) üremesi saptandı. Toplamda 28 hastanın BOS direkt bakı sonuçları bulunabildi. Bu hastalardan 8'inin direkt bakıda hücresi mevcuttu. Tamamı lenfosit hakimiyetindeydi. Bu hastalar BOS viral panelde etken gösteremediğimiz hasta grubundaki hastalardı.

Tablo 7. Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan hastaların laboratuvar sonuçları

Laboratuvar sonuç	ortanca	min.	maks.
Total lökosit (10^3/µL)	10,570	3,000	24,200
Nötrofil (10^3/µL)	6,300	600	23,400
Lenfosit (10^3/µL)	2,250	100	14,800
Hemoglobin (gr/dL)	11	6.8	14.9
Trombosit (10^3/µL)	300,100	54,400	540,900
CRP (mg/L)	8.2	0,8	479
Prokalsitonin (µg/L)	0.28	0.01	139
BOS protein (mg/dL)	22	1	735
BOS glukoz (mg/dL)	67	26	107

BOS viral panelinde 14 hastada (%20.3) viral etken gösterildi. Bu hastaların 5'inde (%35.7) enterovirus, 4'ünde (%28.5) HSV-1, 2'sinde (%14.2) HHV-6, 1'inde (%7.1) HHV-7, 1'inde (%7.1) CMV etkenleri saptandı. Bir hastada ise hem HHV-6 hem de HSV-1 etkenlerinin birlikteliği mevcuttu (Şekil 3).



Şekil 3. BOS'ta saptanan viral etkenler

Tüm hastaların sonuçları incelendiğinde, BOS'ta protein 15 hastada (%21.7) yüksek iken, 8 hastada (%11.6) BOS glukoz düşüklüğü saptandı. BOS örneklerinde hücre ise 8 hastada (%11.6) görüldü. Hastaların 3'ünde (%4.4) hemokültürde MRKNS (metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok) üremesi saptandı. BOS protein yüksekliği tespit edilen hastaların 6'sında BOS glukoz değerleri de düşük bulundu. Fakat bu hastalar incelendiğinde sadece birinin hemokültüründe MRKNS üremesi olduğu görüldü. Bu hastaların hiçbirinde BOS viral panelinde ve BOS kültürlerinde etken gösterilemedi. BOS protein yüksekliği saptanan diğer 9 hastanın ise BOS glukoz değerleri normal sınırlarda idi. Bu hastalar incelendiğinde, birinin hemokültüründe MRKNS üremesi ve aynı hastanın BOS viral panelinde HSV tip1 etkeni olduğu; bir hastanın BOS viral panelinde enterovirus, bir diğerinin ise HSV tip1 ve HHV tip6 birlikte saptandı. Diğer 6 hastada ise BOS ve kan kültürleri ile birlikte BOS viral panellerinde de etken gösterilemedi. BOS proteini normal sınırlarda iken BOS glukozu düşük saptanan 2 hastada ise kan ve BOS kültürlerinde üreme, BOS viral panelinde etken saptanmadı. Biyokimyasal olarak BOS incelemesinde patolojik sonuç alınan 17 (%24) hasta oldu.

Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 hastanın nörolojik görüntülemeleri incelendiğinde hastaların % 91.3'ünde kraniyal BT'de patolojik bir bulguya rastlanmazken, 3 (%4.3) hastada ödem, 3 (%4.3) hastada da ventrikülomegali saptandı. Hastaların 29'unda (%42) normal kraniyal MRG bulguları görülürken, 14 hastada (%20.3) ensefalit ile uyumlu lezyonlar mevcuttu. Hastaların 47'sinde (%66.6) normal EEG kaydı alınırken, hastaların 4'ünde (%5.7) ensefalit ile uyumlu olarak yorumlanan EEG'de yavaşlamadikkat çekiciydi. 14 hastanın (%20.3) EEG incelemelerinde epileptik aktiviteye rastlandı, 5 hastada ise (%7.2) organizasyon bozukluğu kaydedildi.

Hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde, hastaların 64'üne (%92.8) seftriakson, 44'üne (%63.8) asiklovir tedavisi verildi. Hastalardan 19'una (%27.4) vankomisin, 10'una (%14.4) meropenem, 2'sine (%2.9) linezolid, 2'sine (%2.9) piperasilin-tazobaktam, 2'sine (%2.9) oseltamivir, 1'ine (%1.4) klaritromisin tedavileri uygulandı. Seftriakson en sık kullanılan antibiyotik olup ikinci sırada asiklovir yer almaktaydı. Ardından sıklık sırasına göre vankomisin, meropenem, linezolid, piperasilin-tazobaktam ve klaritromisin tedavileri, hastaların klinik değerlendirme ve takibine uygun olarak tercih edilmiş ayrıca influenza döneminde değerlendirilen iki vakaya ise oseltamivir tedavileri uygulanmıştı (Tablo 8).

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 69 hastadan 9'u öncesinde antiepileptik tedavi almaktaydı. Antiepileptik tedavi alan gruptan bir hastada BOS viral panelinde etken gösterildi. Bu etken HSV-1 idi.

Tablo 8. Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 hastaya uygulanan tedaviler

Tedavi	vaka (n:69)	yüzdesi (%)
Seftriakson	64	92.8
Asiklovir	44	63.8
Vankomisin	19	27.4
Meropenem	10	14.4
Linezolid	2	2.9
Piperasilin-tazobaktam	2	2.9
Oseltamivir	2	2.9
Klaritromisin	1	1.4

Antikonvülzan tedavi hastaların 34'üne (%49.3) kullanılmıştı.

Hastaların 30'unun (%43.5) yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacı oldu, 18'i (%26.1) entübe edilerek ileri solunum desteği verildi, 1 (%1.4) hasta ise yoğun bakım yatışı sırasında pulmoner komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi. Tablo 9'da meningoensefalit hastalarının yoğun bakım ve servis yatış süreleri ve mekanik ventilasyon uygulanma süreleri izlenmektedir.

Tablo 9. Viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 hastanın yoğun bakımda ve servislerde yatış süreleri ve mekanik ventilasyon süreleri

	Vaka(n:69)	ortanca süre (gün)	min.	maks.
Yoğun bakım yatış	30	11	2	90
Hastane yatış	69	12	4	120
Mekanik ventilasyon	18	8	1	32

Çalışmaya dahil edilen hastalar nörolojik sekel açısından değerlendirildiğinde 10 hastada (%14.5) taburculuk sırasında motor defisit gözlendi. Ağır sekel ile iyileşen hastalardan 1'ine (%1.4) perkütan gastrostomi ve 1'ine (%1.4) trakeostomi açıldı. Motor defisit gelişmiş hastalardan 3'ünün BOS vp'de virus saptandı (HSV-1), trakeostomi ve perkütan gastrostomi yapılan hastaların BOS vp sonuçları da negatif sonuçlandı.

BOS viral panelinde etken gösterilen hastaların değerlendirilmesi;

BOS viral panelinde etken gösterilebilen hastaların 5'i (%35.7) kız, 9'u (%64.3) erkekti. Viral etkenin saptandığı 14 hastanın yaşlarının ortanca değeri 35 ay olup etken saptanmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p:0.64).

Ateş, BOS viral panelinde etken gösterilen hastaların tamamında (%100, 14) başvuruda mevcuttu. BOS viral panelinde etken saptanmayan hastaların 38'inde (%69.1) ateş yüksekliği olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p:0.017).

BOS viral panelinde etken gösterilebilen 14 hastanın 10'unda (%71.4) başvuruda bilinç bulanıklığı vardı. HSV-1 saptanan (4) hastaların tamamında bilinç bulanıklığı saptandı. Enterovirus saptanan 5 hastanın 3'ünde, HHV-6 (2), HHV-7 (1) ve CMV (1) saptanan hastaların tamamında bilinç bulanıklığı bulunmaktaydı.

Hastaların 8'inde (%57.1) ise konvülziyon görüldü. Bu hastalardan 3'ü enterovirus pozitifliği olan hastalardı, hemen hepsi generalize karakterde olup, sadece birinin öncesinde geçirilmiş febril konvülziyon öyküsü bulunmaktaydı. HSV-1 pozitif 4 hastanın 3'ünde başvuruda konvülziyon saptanmış olup bu nöbetlerin 2'si fokal, biri generalize karakterde idi. HSV saptanan hastaların 1'inde febril konvülziyon geçirme öyküsü mevcuttu. HSV-1 pozitifliği olan bir hastanın öncesinde bilinen epilepsi öyküsü bulunmaktaydı. HHV-6 saptanan iki hastanın birinde ve CMV saptanan bir hastada başvuruda generalize karakterde konvülziyon görülmüştü.

Meningeal irritasyon bulguları 2 hastada (%14.3) saptandı. Bu hastalarda HHV-7 ve HHV-6&HSV-1 etken olarak belirlendi. Papilödem sadece HSV-1 pozitif bir hastada gösterildi. İshal 2 (%14.3) enterovirus etken olarak gösterilen iki hastada mevcuttu. Kusma ise 4 (%28.6) hastada bulunmaktaydı. Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları başvuruda 8 (%57.1) hastada gözlendi.

Döküntü 2 hastada (%14.3) mevcut olup makülopapüler karakterdeydi. Etken olarak bu hastalarda HHV-6 ve HHV-7 saptandı.

Başvuruda fokal nörolojik bulgu hastaların 4'ünde (%28.6) görüldü. Bu hastalardan 3'ünde HSV-1, 1'inde enterovirus pozitifti. BOS örneğinde viral etken saptanmayan hastalara göre bu bulgu, istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.027).

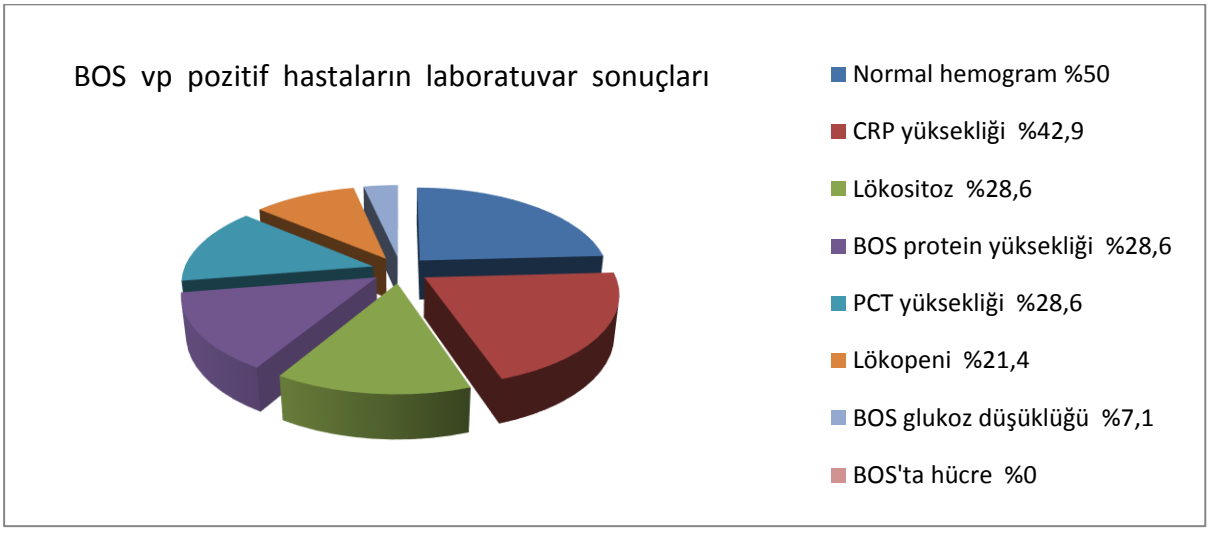
Ateş ve fokal nörolojik bulgu haricindeki bu başvuru yakınma ve bulguların varlığı, BOS viral panelinde etken gösterilemeyen hastalarla ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10. BOS viral paneli pozitifliği saptanan vakaların başvuru yakınma ve bulguları

Başvuru bulguları	Etken saptanan hastalar(n:14)	Yüzdesi (%)	
Ateş	14*	100	*p: 0.01**
Bilinç bulanıklığı	10	71.4	*p: 0.59*
ÜSYE	8	57.1	*p: 0.69*
Konvülziyon	8	57.1	*p: 0.49*
Fokal nörolojik bulgu	4*	28.6	*p: 0.02**
Kusma	4	28.6	*p: 0.76*
İshal	2	14.3	*p: 0.54*
Meningeal irritasyon bulgusu	2	14.3	*p: 0.67*
Döküntü	2	14.3	*p: 0.43*
Papilödem	1	7.1	*p:0.733*

*p; 0.05 ve altında, istatistiksel olarak anlamlı bulunan bulgular.

Laboratuvar sonuçları karşılaştırıldığında da BOS viral panelinde etken gösterilen hastaların 7'sinde (%50) normal hemogram sonuçları alınırken, 4 (%28.6) hastada lökositoz, 3 (%21.4) hastada da lökopeni saptandı. C-reaktif protein, hastaların 6'sında (%42.9) yüksek saptanırken, prokalsitonin ise hastaların 4 (%28.6)'ünde yüksek bulundu. Prokalsitonin yüksekliği saptanan hastaların tamamında HSV-1 pozitifti. BOS protein yüksekliği 4 (%28.6) hastada görülürken, bu hastaların biri enterovirus, biri HSV-1, biri CMV, biri de HHV-6 ve HSV-1 pozitif hastalardı. Sadece 1 (%7.1) hastada BOS glukozu düşük olup HSV-1 etkendi. BOS'ta hücre ise hiçbir viral panel pozitifliği olan hastada gözlenmedi (Şekil 4). Hemokültürde üreme, hastaların 1'inde (%7.1) görüldü. Bu laboratuvar sonuçları BOS viral panel negatif olan grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.



Şekil 4. BOS viral panel pozitif hastaların laboratuvar sonuçları

Hastaların 5'i (%35.7) başvurudan önce antibiyotik kullanmışlardı, devamlı ilaç kullanan 3 (%21.4) hasta vardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 2'sinde (%14.3) öncesinde geçirilmiş febril konvülziyon öyküsü olup hiçbir hastanın ailesinde epilepsi öyküsüne rastlanmadı. Bu özellikler BOS viral panel negatif sonuçlanan grup ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kraniyal BT'sinde ödem saptanan 2 (%14.2) hastada HSV-1 etken olarak gösterildi. Hastaların 5'inde (%35.7) kraniyal MRG'leri ensefalit ile uyumlu bulundu. Bu hastalarda HSV-1 (4/4, %100) ve enterovirus (1/5, %20) etken olarak belirlendi.

EEG'de ise 7 (%50) hastada patolojik bulgular kaydedildi. Hastalardan ikisinin (%14.3) EEG kayıtlarında yavaşlamaya rastlandı ve bulgu ensefalit / ensefalopati ile uyumlu olarak yorumlandı. Bu hastalarda etken HSV-1 idi. EEG'de epileptik aktivite 4 (%28.6) hastada mevcuttu, bu hastalarda etkenler ise 2'si HSV-1, 1'i enterovirus, 1'i de HHV-6 idi. EEG incelemelerinde 1 (%7.1) hastada ise organizasyon bozukluğu kaydedilmiş olup, bu hastada CMV pozitifliği olan belirlenmişti. BOS viral panelde etken gösterilen hastalarda nörolojik görüntüleme sonuçlarından; EEG aktivitesinde yavaşlama varlığı (*p: 0.041*) ve kraniyal MRG'lerinin ensefalit ile uyumlu olması (*p: 0.025*), BOS viral panel negatif olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 11).

BOS viral panelde etken gösterdiğimiz hastaların birinde öncesinde EEG'de epileptik aktivite ve Kranial MRG'de sekel değişiklikler ve fizik muayenede fokal nörolojik bulguları mevcuttu. Bu hastamız BOS'unda HSV-1 tespit ettiğimiz hastalardan biri idi.

Tablo 11. BOS vp pozitifliği olan hastaların (n:14) nörolojik görüntüleme sonuçları

Görüntüleme sonuçları	Bulgu var (vaka)	Yüzdesi(%)	p
Kraniyal BT bulgusu			
Ödem	2	14.2	0.43
Kraniyal MRG bulgusu			
Lezyonel (ensefalit ile uyumlu)	5	35.7	0.025*
EEG bulgusu			
Patolojik bulgu	7	50	0.14
Yavaşlama (ensefalit/ensefalopati)	2	14.3	0.041*
Epileptik aktivite	4	28.6	0.38
Organizasyon bozukluğu	1	7.1	0.21

BOS vp pozitifliği saptanan hastaların 3'ünde (%21.4) yoğun bakım yatış, 2'sinde (%14.3) mekanik ventilasyon ihtiyacı olup bu hastalarda etken HSV-1 idi. Başka bir deyişle HSV-1 saptanan 4 hastadan 3'ünün yoğun bakım ihtiyacı oldu. HSV-1 saptanan ilk hasta, 6 gün yoğun bakım ünitesinde tedavi gördü, 2 gün süreyle entübe takip edildi, toplamda 66 gün hastane yatışı oldu. HSV-1 saptanan ikinci hasta, 16 gün yoğun bakım ünitesinde tedavi gördü, 3 gün entübe takip edildi, toplamda 54 gün hastane yatışı oldu. HSV-1 saptanan üçüncü hasta ise 6 gün yoğun bakım ünitesinde izlendi, entübasyon ihtiyacı olmadı, toplamda 21 gün hastane yatışı oldu. HSV-1 saptanan yoğun bakım takibi ihtiyacı olmayan hasta ise 21 gün serviste yatırılarak tedavi gördü. BOS viral panellerinde enterovirus saptanan 5 hastanın yoğun bakım yatış öyküsü yoktu ve hastane yatış süreleri ortanca değeri 9 (4-18) gündü.

BOS viral panelinde etken gösterilen viral meningoensefalit tanılı hastalarda, etken gösterilemeyen hastalara göre, yoğun bakım ihtiyaçları, hastane yatış süreleri, mekanik ventilasyon gerekliliği ve entübe izlem süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların (n: 14) Hastane yatış, yoğun bakım ünitesi yatış ve mekanik ventilasyon sayı ve süreleri

	Etken pozitif (n:14) Sayı/ortanca süre (gün)	Etken negatif (n:55) Sayı/ortanca süre (gün)	P*
Yoğun bakım	3/6	27/(1-90)	*0.57*
Mekanik ventilasyon	2/2.5	16/(1-32)	*0.22*
Hastane yatış	14/10	55/(5-120)	*0.95*

* Ortanca süre p değerleri

Hastaların 5'inde (%35.6) taburculuktan sonraki kontrol değerlendirmede nörolojik sekel varlığı gözlendi. Hastaların 5'i (%35.6) epilepsi tanısı almış olup 4'ünde (%28.5) motor defisit, 3'ünde (%21.3) öğrenme güçlüğü geliştiği görüldü. Takipleri sırasında hastaların 2'sinde (%14.2) hareket bozukluğu geliştiği saptandı. Görme kaybı ise hastaların birinde gelişirken işitme kaybı saptanmadı. Bu sonuçlar BOS viral panel negatif olan hastalarla ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. BOS vp pozitif olan hastaların sekel değerlendirmesi

Sekel bulgular	Vaka (n : 14)	Yüzdesi (%)
Nörolojik defisit	5	35.6
Epilepsi	5	35.6
Motor defisit	4	28.5
Kognitif fonksiyonlarda gerileme	3	21.3
Hareket bozukluğu	2	14.2
Görme kaybı	1	7.1
İşitme kaybı	0	0

BOS viral panelinde etken gösterilmiş viral meningoensefalit tanısı almış hastalar, taburculuk sonrası poliklinikte değerlendirildi.

BOS viral panelde HSV-1 saptanan hastalardan ilkinin taburculuk sonrası 3 yaş 8 aylık değerlendirmesinde, hastanın her gün olan dirençli nöbetlerinin devam ettiği görüldü, tetkik sonuçlarına göre antiepileptik tedavisi düzenlendi. EEG'sinde epileptik aktivitelerin devam ettiği ve kraniyal MRG'sinde yaygın ensefalomalazik alanlar, serebral kortikal atrofi rapor edildi. Hastanın fizik muayenesinde baş kontrolü mevcut, destekle oturabildiği görüldü. Göz teması ve izlemesi olmayan hastanın sağ tarafta tonus belirgin artışı saptandı. Sol alt ve üst ekstremitelerde koreatetoik hareketler mevcut olup sağ tarafta Babinski pozitif olduğu görüldü. Nöromotor gelişimi geriliği saptanan hasta fizik tedavi ve özel eğitim desteklerine almakta ve antiepileptik tedavisine devam edilmekte idi.

BOS viral panelde HSV-1 saptanan hastalardan ikincisinin taburculuk sonrası 5 yaş 1 aylık değerlendirmesinde, görme ve işitme testlerinden geçtiği görüldü. Nörolojik görüntülemelerinde; EEG değerlendirmesi normal olarak rapor edildi. Hastanın kraniyal MRG'sinde kronik kanama alanları, kortikal ensefalomalazik alanlar rapor edildi. Gelişim geriliğinin yanında fizik muayenesinde göz teması ve takibi mevcut, kraniyal sinir muayenesi normal, tonusu normal olan, derin tendon refleksleri bilateral normoaktif alınan hastanın kas gücünde sağ tarafta sola göre azalma ve koreiform hareketleri dikkat çekmekteydi. Hastanın konuşma ve yürüme becerilerinde kayıp olduğu görüldü, beslenmesi ise perkütan gastrotomi ile yapılmaktaydı. Özel eğitim ve fizik tedavi destekleri almakta olan hastanın ikili antiepileptik tedavisine devam edilmekte ve son iki yıldır nöbeti bulunmamakta idi.

BOS viral panelde HSV-1saptanan üçüncü hastanın taburculuk sonrası 4 yaş 3 aylık değerlendirmesinde, hastanın işitme ve görme testleri normal sonuçlandı. Klinik olarak

nöbetsiz izlenmekte olan hastanın halen EEG'sinde epileptik aktiviteleri gözlenmekteydi. Nöromotor gelişimi yaşına uygun seyretmekte olup tekli antiepileptik tedavisi almaktaydı.

BOS viral panelde HSV-1 saptanan son hastada ise taburculuk sonrası 14 yaş 2 aylık değerlendirmesinde, hastanın işitme ve görme muayeneleri normaldi. Hastanın öncesinde bilinen epilepsi ve propionik asidemi tanıları bulunmaktaydı. EEG'sinde epileptik aktivite gözlenen hastanın ikili antiepileptik tedavisi devam etmekteydi. Fizik muayenesinde nöromotor gelişim geri, öğrenme güçlüğü mevcuttu. Yeni gelişen beceri kaybı gözlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. BOS vp'de HSV-1 saptanan hastalar (n:4)

	HSV-1 vakalar (n:4)	yüzdesi (%)
*B.Ateş	4	100
*B.Bilinç değişiklikleri	4	100
*B.Konvülziyon	3	75
*B.Fokal nörolojik bulgu	3	75
*B.Papilödem	1	25
*B.Mib	0	0
*B.Döküntü	0	0
EEG bulgusu	4	100
Kraniyal MRG bulgusu	3	75
Kraniyal BT bulgusu	2	50
Ybü yatış	3	75
Nörolojik sekel	2	50

**B; başvuru anında olan bulgular*

BOS viral panelde enterovirus saptanan hastalardan ilkinin taburculuk sonrası 7 yaşındaki değerlendirmesinde, hastanın ilkokul birinci sınıfa gittiği, okuma yazma öğrendiği, okul başarısının iyi olduğu öğrenildi. Aktif yakınma tarif etmeyen hastanın görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu görüldü. Kraniyal MRG ve EEG incelemesi normal olarak rapor edildi. Nöbetsiz takip edilen hastanın tekli antiepileptik tedavisi devam etmekteydi. Nöromotor gelişim yaşına uygun seyrettiği görüldü. Hastanın kontrol fizik muayenesinde nörolojik sistem muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

BOS viral panelde enterovirus saptanan hastalardan ikincisinin taburculuk sonrası 5 aylıkken yapılan değerlendirmesinde, görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu görüldü. Kontrol kraniyal MRG'de lateral ventriküller hafif dilate görünümde rapor edildi. EEG

incelemesi normal olarak değerlendirildi. Öncesinde iki kez afebril generalize konvülziyon öyküsü olan hasta, nöbetsiz takip edilmekte, tekli antiepileptik tedavisi devam etmekteydi. Hastanın kontrol fizik muayenesinde nörolojik sistem muayenesinde hipotonisitesi dışında ek patolojik bulguya rastlanmadı.

BOS viral panelde enterovirus saptanan üçüncü hastanın taburculuk sonrası 14 aylık değerlendirmesinde, görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu görüldü. Kontrol kraniyal MRG ve EEG incelemesi normal olarak rapor edildi. Öncesinde üç kez afebril generalize konvülziyon öyküsü de olan hasta nöbetsiz izlenmekte, tekli antiepileptik tedavisi devam etmekteydi. Hastanın kontrol fizik muayenesinde nörolojik sistem muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

BOS viral panelde enterovirus saptanan dördüncü hastanın taburculuk sonrası 4.5 yaş değerlendirmesinde, görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu görüldü. Hastanın başvuru anında görülen ataksisinin tamamen gerilediği görüldü. Kontrol fizik muayene nörolojik sistem muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

BOS viral panelde enterovirus saptanan beşinci hastanın taburculuk sonrası 2 yaş değerlendirmesinde, görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu görüldü. Başvuru anında ve izleminde de konvülziyonu gözlenmeyen hastanın kontrol nörolojik sistem muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. BOS viral panelinde enterovirus saptanan hastalar (n:5)

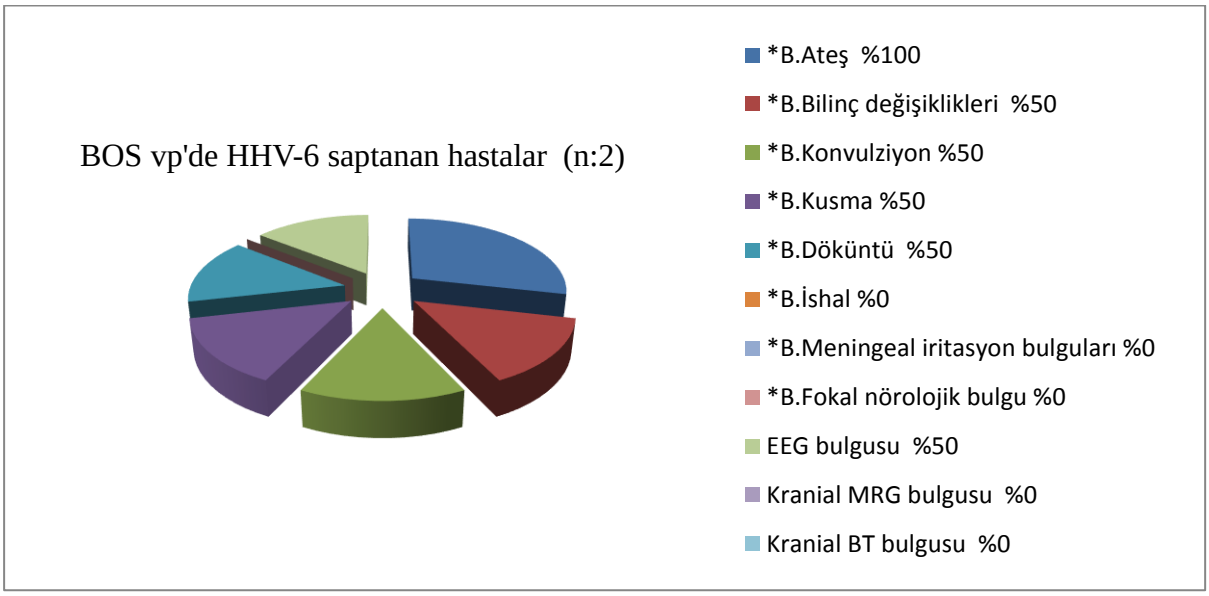
	Enterovirus vakalar (n:5)	yüzdesi (%)
*B.Ateş	5	100
*B.Bilinç bulanıklığı	3	60
*B.Konvülziyon	3	60
*B.Kusma&İshal	2	40
*B.Fokal nörolojik bulgu	1	20
*B.Mib	0	0
*B.Döküntü	0	0
EEG bulgusu	1	20
Kraniyal BT bulgusu	0	0
Kraniyal MRG bulgusu	0	0
YBÜ yatış	0	0
Nörolojik sekel	0	0

**B; başvuru anında olan bulgular*

BOS viral panelde HHV-7 saptanan hastanın taburculuk sonrası 7 yaş 8 aylık değerlendirmesinde, görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu görüldü. Okuma yazmayı öğrenen hastanın okul başarısı iyi olduğu öğrenildi. Hastanın kraniyal MRG ve EEG incelemesi normal olarak değerlendirildi. Hasta aralıklı baş ağrısı şikayetleri olduğunu belirtti. Konvülziyon öyküsü olmayan, antiepileptik tedavi de almayan hastanın fizik muayenesinde göz hareketleri serbest, kraniyal sinir muayenesi normal, tonus normal, kas gücü tam olduğu görüldü, dismetri ve disdiadokinezisi olmayan hastanın ataksinin sebat ettiği gözlendi.

BOS viral panelde HHV-6 saptanan hastalarımızın ilkinin taburculuk sonrası 3 aylık değerlendirmesinde görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu görüldü. Başvuruda da nöbeti gözlenmemiş olan hastanın takibinde de nöbeti görülmedi, antiepileptik tedavi başlanmadı. Hastanın transfontanel ultrason görüntülemesi normal, EEG incelemesi normal olarak rapor edildi. Fizik muayenesinde nörolojik sistem muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

BOS viral panelde HHV-6 saptanan hastalarımızın ikincisinin taburculuk sonrası 9 yaş 9 aylık değerlendirmesinde, görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu görüldü. Aktif yakınması olmayan hastanın okul başarısı iyi olduğu öğrenildi. Hastanın başvurudan önce de bilinen bir hastalığı bulunmamaktaydı. Başvuru anı dışında, servis izlemi ve taburculuk sonrasında konvülziyonu görülmeyen hasta antikonvülzan tedavi almamaktaydı. Hastanın kraniyal MRG ve EEG incelemesi normal olarak değerlendirildi. Fizik muayenesinde nörolojik sistem muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı (Şekil 5).



Şekil 5. BOS'ta HHV-6 saptanan hastaların başvuru yakınma, bulgu ve sonuçları (**B; başvuru anında olan bulgular).*

BOS viral panelde CMV saptanan hastanın taburculuk sonrası 6 aylık değerlendirmesinde, görme ve işitme muayenelerinin normal olduğu, başvuru anı dışında tekrar nöbetinin gözlenmediği öğrenildi. Transfontanel US görüntülemede ilkine göre ventriküler genişlemede artış gözlenmedi, normal bulgular olarak rapor edildi. EEG'de organizasyon bozukluğu gözlendi. Hastanın fizik muayenesinde göz teması ve takibi tam, göz hareketleri serbest, aktif, tonus normal, kas gücü tam olarak değerlendirildi. Patolojik refleks alınmadı.

BOS viral panelde hem HSV-1 hem de HHV-6 saptanan tek hastanın taburculuk sonrası 13 yaşındaki değerlendirmesinde, aktif yakınmasının olmadığı öğrenildi. Konvülziyon öyküsü de olmayan, antiepileptik tedavi almayan hastanın konuşması akıcı, yürümesi desteksiz, nöromotor gelişim yaşına uygun olarak gözlemlendi. Hastanın kontrol fizik muayene nörolojik sistem muayenesinde patolojik bir bulguya rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Ani ateş, başağrısı, fokal nörolojik bulgularla birlikte seyreden epileptik nöbet veya çeşitli seviyelerdeki bilinç bozuklukları ensefalitler için karakteristik özelliklerdir. Viral ensefalit olgularının yaklaşık üçte ikisinde etiyoloji saptanamamaktadır. Belirlenen ajanlar arasında ise en sık herpes viruslar ve enteroviruslar bulunmaktadır. Her virusun patojenitesi farklılık gösterir; bir kısmı geçici nörolojik fonksiyon bozukluğuna neden olurken, bir kısmı yaygın nöron hasarına yol açabilmektedir. Çoğu olguda meningeal irritasyon, başağrısı, bulantı, kusma, fotofobi, bilinç değişiklikleri, fokal nörolojik bulgular ve nöbetlerle kendini gösteren akut febril bir süreç yaşanır (129).Yayınlarda en sık yakınmalar uykuya meyil, ateş ve nöbet geçirme olarak bildirilirken (130),çalışmamızda en sık yakınma bilinç bulanıklığı olup bunu ateş takip etmekteydi.

Aseptik viral menenjitler ise meninkslerin inflamasyonudur ve ani başlayan ateş, başağrısı, fotofobi ve meningeal irritasyon bulguları gibi belirtilerle karşımıza çıkar. Sıklıkla bulantı ve kusma eşlik eder. Aseptik menenjitlerde de en sık etken enteroviruslar ve herpes simpleks virus iken Epstein-Barr virus (EBV), kızamık virusu, Varicella zoster virus (VZV), sitomegalovirus (CMV), kabakulak virusu, adenovirus ve rubella virusu gibi viruslar da artan bir şekilde etken olarak tespit edilmektedir (4).Uysal ve ark. (130) yapmış olduğu bir çalışmada akut ensefalitli 54 çocuk, etiyolojik ajanlar ve klinik tablo açısından incelenmiş ve 31'inde (%57.4) etken saptanmıştır. En sık saptanan ajanlar Herpes simpleks virus tip 1 (HSV tip 1) (%14.8), varicella zoster (VZV) (%14.8), kızamıkçık (%13) ve kabakulak virusu (%9.3) olarak bulunmuştur. Çalışmada yirmi üç olguda (%42.6) etiyolojik ajan saptanamamıştır (130).Çalışmamızın yapıldığı 3 yıllık dönemde meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye alınan 69 hastanın 14'ünün (%20.3) BOS örneklerinde viral etken tespit edildi.

Ensefalit, tanısında hızlı, geniş kapsamlı ve sistematik yaklaşım gerektiren ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Öykü, tanı için oldukça önemli ipuçları vermektedir. Hastanın yaşı, yakınmaları, yakınmalarının başlangıç zamanı, süresi sorgulanmalı, seyahat öyküsü, böcek ısırma öyküsü olup olmadığı irdelenmelidir. Epidemiyolojik ve çeşitli klinik ipuçları, etiyolojik tanı için araştırmaların yönlendirilmesinde yararlı olmaktadır. Klinik tanıyı desteklemek ve etiyolojiyi belirlemek için laboratuvar değerlendirmeleri yapılmaktadır. Ensefalitli bütün hastalarda (kontrendike olmadıkça) beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesi gereklidir. Ensefalitli hastalarda bazı etiyolojik ajanların belirlenmesi için BOS örneklerine nükleik asit amplifikasyon testleri (polimeraz zincir reaksiyonu gibi) uygulanmalıdır (131).

Viral ensefalit, viral menenjit, meningoensefalit olgularında BOS bulguları benzerlik göstermektedir. Olguların %3-5'inde ise BOS değerlendirmeleri tamamen normal bulunabilmektedir (112). Olguların %60'ında BOS'ta pleositoz görülmektedir. Çalışmamızda viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye aldığımız 69 hastanın BOS tetkiklerinde 15 hastada BOS proteini yüksek iken, 8 hastada BOS glukoz düşüklüğü saptandı. BOS örneklerinde hücre 8 hastada görüldü. Biyokimyasal olarak BOS incelemesinde patolojik sonuç alınan hasta sayısı 17 (%24) idi.

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu tanısında virus antijenleri saptayan yöntemlerinin heterojenite göstermeleri ve çapraz reaksiyona açık olmaları aslında bu yöntemlerin olumsuz yönleri olarak sayılabilir. BOS'ta antikor düzeyleri araştırılırken; enterovirusların yaygın serotiplerinin olması IgM düzeylerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Moleküler yöntemlerin gelişmesinden sonra ise viral etkenlerin belirlenmesinde duyarlılık ve özgüllük artmıştır. BOS örneklerinde herpesvirus-DNA ve enterovirus-RNA saptanmasında standart laboratuvar testi olarak uygulanmaktadır (132).Çalışmamızda PZR ile %20 oranda etken saptanırken literatürde Glaser ve ark. (115) ensefalit ön tanısı ile incelemeye aldıkları 1570 olgunun %16'sında etken saptanmıştır.

Nörolojik görüntülemeler ise tanıya yardımcı diğer yöntemlerdir. Bilgisayarlı tomografi ile başlangıçta temporal loba lokalize kitle etkisi ile düşük yoğunluklu alanlar gösterebilmekle birlikte, hastalığın ilerleyen dönemlerinde radyolusen ve/veya hemorajik lezyonlar görülebilmektedir. Herpes simpleks ensefalitinde (HSE) T2 ağırlıklı MRG imajlarında temporal ve frontal loblarda lokalize ödem, nekroz ve hemorajiyle karakterize hiperintens lezyonlar tespit edilebilmektedir (115). Çalışmamızda da BOS viral panelinde etken gösterilen 14 hastanın 2'sinin kraniyal BT'sinde ödem, 5'inin Kraniyal MRG'lerinde ensefalit ile uyumlu olarak yorumlanan lezyoner tutulumlar saptandı.

Elektroensefalografi de tanıda yardımcı yöntemlerdendir. EEG bulguları sıklıkla nonspesifiktir. Fakat zaman zaman tanı ve etkene ilişkin önemli bulgular verebilmektedir. Örneğin Herpes ensefalitinde periyodik, stereotipik, 2-3 saniyelik düzenli intervallerle ortaya çıkan diken ve yavaş dalga komplekslerinden oluşan özel bir EEG paterni görülür. Bunun yanında nonspesifik yavaşlama da tek bulgu olabilir (133). Çalışmamızda da BOS viral panelinde Herpes virus tiplerinin saptandığı vakaların EEG'sinde generalize yavaşlama, yaygın keskin dalgalar, organizasyon bozukluğu gibi nonspesifik bulgulara rastlanmıştır.

Literatürde BOS bulguları normal bulunan bazı olgularda, kraniyal MRG'de HSV ensefaliti ile uyumlu tutulumlar olabileceği örneklerle bildirilmiştir. Buna karşın, BOS bulguları anormal olup beyin MRG'si normal olan, HSV ve/veya diğer viruslarla ilişkili ensefalitli olgular da mevcuttur (117). Ensefalit ile uyumlu bulgular taşıyan hastalarda, öncelikle BOS incelemeleri, kraniyal MRG ve EEG ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (134). Beyin-omurilik sıvısı incelemesi ve MRG'si normal olan bazı olgularda erken dönemde EEG bulguları ile de tanıya gidilip, tedaviye başlanabildiği bildirilmektedir. Çalışmamızda BOS'ta etken saptadığımız 14 hastanın 9'unda kraniyal MRG'de, 7'sinde de EEG'de ensefalit lehine yorumlanabilecek patolojik bulgulara rastlanmamıştır.

HSV, primer herpetik gingivostomatit, tekrarlayan orofasiyal herpes, oküler herpes yanında hayatı tehdit edici meningoensefalit gibi hastalıklara sebep olabilir (135). Herpes ensefalitinde ateş, bilinç bulanıklığı ve konvülziyon ön plandaki bulgulardır. Çalışmamızda BOS viral panelinde HSV-1 pozitif bulunan hastaların tamamında ateş yüksekliği mevcuttu. Benzer şekilde Elbers ve ark. (137) Herpes simpleks ensefaliti tanısı almış 16 vakayı retrospektif inceledikleri bir çalışmada hastaların tamamında başvuruda ateş yüksekliği olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda BOS örneklerinde HSV-1 saptadığımız hastaların yine tamamında bilinç bulanıklığı bulunmaktaydı. Corey ve ark. (139) Kanada'da yapmış oldukları ve HSV-1 saptanan çocukları inceledikleri bir çalışmada bilinç bulanıklığını, bu çocukların %69'unda saptamışlardır. Literatürde HSE vakalarında bildirilen başağrısı, kusma gibi yakınmalar, çalışmamızda da ateş ve bilinç değişikliğinden daha az olmak üzere tespit edilmiştir. Konvülziyon ise başvuruda HSV-1 saptanan hastalarımızın tamamında saptanmıştır. Değerlendirmeye aldığımız yakınma ve klinik bulguların hiçbirinin HSE için spesifik olmadığı unutulmamalıdır. McGrath ve ark. (140) tarafından yapılan bir çalışmada histopatolojik ve moleküler yöntemlerle kesin HSE tanısı almış vakaların ilk değerlendirmesini yapan hekimlerin %50'sinin, HSE dışında bir tanı düşündüğü, bu yanılgıda en büyük etkenin benzer şikayet ve bulguların diğer ensefalit veya nörolojik hastalıklarla da görülebilmesi olduğu öne sürülmüştür.

Primer ve tekrarlayan herpesvirus enfeksiyonları sonucu MSS enfeksiyonları oluşabilmektedir. Herpes simpleks ensefaliti veya menenjit şüphe edilen hastaların tanısında BOS'ta HSV PZR testi en güvenilir testtir. BOS'ta lökosit sayısı ve total protein seviyeleri ise MSS enfeksiyonları için önemli bir bulgudur. BOS pleositozu HSV ensefaliti olan vakaların çoğunda görülmektedir. Tang ve ark. (136) yaptığı bir çalışmada 732 BOS örneği herpesviruslar için incelenmiş ve anormal lökosit sayısı ve yüksek total protein seviyeleri olan 523 örneğin 24'ünde (%4.6) HSV DNA bulunurken, normal lökosit ve protein seviyeleri olan

209 örneğin hiç birinde HSV DNA tespit edilememiştir. Çalışmada hem lökosit hem de protein seviyeleri yüksek olan örneklerde herpesvirusların tespit edilme şansı daha yüksek olduğu bildirilmiştir (136). Çalışmamızda HSV-1 tespit edilen 4 hastanın 2'sinde protein düzeyleri yüksek bulunmuştur. Merkezi sinir sistemi HSV enfeksiyonlarında BOS glukoz düzeyi sıklıkla normal olup çalışmamızda PZR yöntemi ile BOS viral panelde HSV-1 tespit edilen 4 hastanın birinde kan glukoz düzeyine göre BOS glukoz düzeyi anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. EEG'de diken ve yavaş dalga aktivitesi görülebilir. Temporal lobta periyodik lateralize epileptiform deşarjlar gözlenebilir. EEG, oldukça değerli bir görüntülemedir. EEG sensitivitesi, spesifitesine göre daha yüksektir. Çalışmamızda HSV-1 etken olarak gösterdiğimiz hastaların 2'sinin EEG kayıtlarında yavaşlamaya 2'sinde de epileptik aktivitelere rastlandı.

Literatürde çocukluk çağı ensefalitlerinin ortalama %5'inde etken HSV olarak bildirilmektedir (137). Elbers ve ark. yapmış (137) olduğu bir çalışmada Herpes ensefalit olgularında HSV-1'in çocuklar başta olmak üzere aslında tüm yaş gruplarında da sporadik fatal ensefalitin en sık etkeni olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda da viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye aldığımız 69 hastanın 4'ünün (%5.7) BOS örneklerinde HSV-1 tespit edildi. Koskiniemi ve ark. (138) yaptığı bir çalışmada ensefalit şüphesi olan 175 hastada %5 oranında HSV-1 bulunmuştur ki bu sıklık, çalışmamızla benzerdir.

Çocukluk çağı Herpes simpleks ensefaliti vakalarının incelendiği bir çalışmada BOS proteininin normal olduğu, %19.2 oranında da BOS'ta eritrosit görülebileceği bildirilmiştir (137). Araştırmamızda ise HSV-1 saptadığımız 4 hastanın hiçbirinde BOS örneklerinde eritrosit saptanamadı.

Herpes simpleks ensefaliti tanısında MRG'nin, BT'den daha duyarlı olduğu ve pek çok hastada BT normal bulunsa da yapılan MRG incelemelerinde patolojik bulgulara rastlanabildiği bildirilmiştir (141). Çalışmamızda BOS viral panelinde HSV-1 pozitif bulunan hastaların Kraniyal MRG'lerinde 4 hastanın 3'ünde (%75) ensefalitle uyumlu olduğu düşünülen lezyonlar izlendi. Literatürde hastalığın erken döneminde kraniyal BT'nin normal olabileceği, ancak ilerleyen dönemde özellikle temporal lobta ödem, kanama, kitle etkilerinin tespit edilebildiği bilinmektedir (142,143). Hastalarımızdan 2'sinde (%50) kraniyal BT'de hemoraji ve ödem ile uyumlu görünüm saptandı.

Çocukluk çağı herpes ensefalit olgularının incelendiği çalışmalarda EEG'nin HSE tanısında %84 duyarlılığı, %32.5 özgüllüğü olduğu bildirilmektedir. Özellikle fokal ve temporal bölgeyi etkileyen anormal aktivitenin tespit edilmesi HSE tanısını desteklediği

bilinmektedir. Çalışmamızda da 4 hastanın 4'ünde (%100) de EEG'de ensefalit lehine yorumlanan dalga aktivitesinde yavaşlama izlenmiştir.

Literatürde herpes simpleks ensefaliti tipik bulguları ve sıklığı şu şeklide verilmiştir; BOS'ta pleositoz %94, BOS proteininde artış %50, EEG değişiklikleri %94, patolojik nörolojik görüntüleme bulguları %88'dir (137). Çalışmamızın sonuçları literatürle karşılaştırıldığında yakın bulgular olduğu görülmüştür. Ensefalitte klinik şüphe olmazsa olmazdır; nörolojik görüntülemeler ise erken tanıda oldukça yardımcıdır. Fakat EEG, BT ve MRG ile tespit edilen bulguların hiçbirinin HSE için spesifik olmaması nedeniyle tüm nörodiagnostik yöntemlerin klinik verilerle birlikte yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır. Ensefalit erken tanısı, etkili antiviral tedaviye başlaması ve HSE' ye benzer sendromların ekarte edilmesi için önemlidir. Çalışmamızda tüm hastalara seftriakson ve asiklovir tedavileri almıştır. BOS viral panelinde HSV-1 saptadığımız 4 hastanın 3'ünün yoğun bakım izlemi, 2'sinin entübasyon ihtiyaçları olmuştur. İki vaka sekelsiz iyileşirken, 2'sinin nörolojik defisitleri oluşmuş, 1 hastanın peruktan gastrostomi ihtiyacı olmuştur. BOS'unda HSV-2 saptadığımız hastamız ise olmamıştır. Literatürde neonatal dönem dışındaki yaş gruplarında herpes ensefalitinin en sık etkeni HSV-1 olarak verilmektedir. Neonatal dönemde ise HSV-1 veya HSV-2 ensefalit etkeni olabilmektedirler. Corey ve ark. (139) yapmış oldukları bir çalışmada 24 sütçocuğu 19 ay izlenmiştir. HSV-2 saptanan 14 vakanın 4'ünde normal nörolojik gelişim izlenebilirken, HSV-1 saptanan vakaların tamamında nörolojik sekel görüldüğü bildirilmiştir (139).

İnsan enterovirusları çocukluk yaş grubunda viral menenjit, polio, el-ayak-ağız hastalığı ve miyokardit gibi birçok hastalığa sebep olabilen viruslardır (91). Bebek ve küçük çocuklarda nonspesifik yakınmalarla da karşımıza gelebilir. Ateş genellikle %50-100'ünde varken, irritabilite, halsizlik, iştahsızlık, döküntü, solunum bulguları, miyalji, başağrısı, fotofobi, bulantı, kusma, ishal, letarji ateşe eşlik etmektedir (92). Tanımlanabilen bir etkeni olan ensefalit vakalarının çoğundan enteroviruslar sorumlu tutulmaktadır. Nonpolio enteroviruslar ve paraekoviruslar çocuklarda en sık ensefalit etkeni olan enteroviruslardır (127). Yılın belli dönemlerinde enterovirus ensefalitleri daha sık bildirilmektedir. Literatürde Khetsuriani ve ark. (144) 1970-2005 yılları arası verileri incelenerek yapmış oldukları bir çalışmada ABD için Haziran-Ekim ayları arasında bu sıklık %78 olarak verilmektedir. Felsenstein ve ark. (145) yapmış oldukları başka bir çalışmada ise ensefalit kliniğindeki 440 çocuğa BOS örneklemesi yapılmış, %2.7 paraekovirus ve %10.7 enterovirus pozitifliği saptanmıştır; çocukluk çağı ensefalit vakalarında özellikle mevsimsel olarak bu etkenlerin akılda bulundurulması gereği bildirilmiştir. Enteroviral ensefalit olgularında konvülziyonlar, kas gücünde azalma, kraniyal

sinir tutulumları, spastisite, gelişim geriliği, işitme kaybı gibi bulgular izlemde gelişebilmektedir. BOS bulguları ise değişkendir, yükselmiş beyaz küre ve protein düzeylerine rastlanmayabilir. EEG de fokal değişiklikler görülebilmekte, diffüz veya fokal beyin lezyonları, bazı ensefalit vakalarında ortaya çıkabilmektedir (94). Çalışmamızda da viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye aldığımız 69 hastanın 5'inde (%7.2) BOS viral panelinde enterovirus saptandı. Bu hastaların tamamında başvuruda ateş yüksekliği mevcuttu. Bilinç bulanıklığı hastaların 3'ünde, ishal 2'sinde, tamamı generalize karakterde olan konvülziyonlar ise hastaların3'ünde gözlendi. Döküntü hiçbir hastada başvuruda rastlanmamıştı. Laboratuvar tetkiklerinde ise BOS örneklerinde protein yüksekliği sadece 5 hastanın birinde saptandı. BOS glukoz değerleri ise 5 hastada kan glukoz değerlerine göre normal sınırlarda kaydedildi. Hastaların sadece birinde C-reaktif protein yüksekliği saptandı, prokalsitonin yüksekliği hiçbir hastada saptanmadı. Enterovirus gösterilen 5 viral meningoensefalitli olgumuzun 5'inin de Kraniyal BT ve MRG normal idi. Elektroensefalografi de ise sadece bir hastada anormal epileptik aktivitelere rastlandı. Hastaların hiçbirinde yoğun bakım ihtiyacı olmadı ve nörolojik sekel kaydedilmedi. Fakat literatürde Ooi ve ark. (146) yapmış oldukları bir çalışmada Sarawak'ta 7 yıllık bir süreçte, 1500 enterovirus 71 saptanan çocuk değerlendirilmiştir. Nörolojik sekel ve bulguların, 38.5'C üzerinde olan ateş yüksekliği veya ateşin 3 gün ve daha uzun sürmesi durumu veya bilinç durumunda çeşitli seviyelerde değişiklik gözlenmesi halinde daha çok karşılaşıldığı vurgulanmıştır (146). Nörolojik sekel gelişimi sıklıkla geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Literatürde geç dönem komplikasyonları daha çok gelişim geriliği, kognitif fonksiyonlarda azalma, kraniyal sinir tutulumları, konvülziyon, psikomotor gerilik olarak bildirilse de %10 oranında serebellar bozukluklar da görülebildiği belirtilmiştir (147).

HHV-6 en sık, altı ay ile üç yaş arası çocuklarda görülen, yüksek ateş ve makülopapüler döküntüler ile karakterize bir çocukluk çağı hastalığı olan altıncı hastalık (Ekzantema subitum, Roseola infantum) ile karşımıza çıkmaktadır (87). HHV-6 enfeksiyonlarının rutin tanısında öncelikle PZR olmak üzere moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Viral aktivitenin düşük olduğu durumlarda da duyarlı bir testtir ve tanıya olanak sağlamaktadır. Günümüzde artık HHV-6 ve diğer insan Herpesvirusları, herpesvirus multipleks PZR ile rutin olarak belirlenebilmektedir (84). Mannonen ve ark. (148) yapmış olduğu bir çalışmada BOS örneklerinde PZR yöntemi ile HHV-6 enfeksiyonu saptanan 21 çocuk hasta incelenmiş ve eş zamanlı serum ve BOS antikorları anlamlı titrelerde yüksek saptanmıştır. BOS örneklerinde HHV-6 gösterilen hastaların 9'unun 3-24 aylık olduğu ve 6'sında generalize ve dirençli konvülziyon gözlendiği belirtilmiştir. Ayrıca hastaların 4'ünde döküntü, 4'ünde ataksi, 4'ünde

de gastroenterit eşlik etmiştir. Hemen hepsinde ateş saptanan bu çocukların izlemlerinde 4 çocukta ataksi, gelişim geriliği ve özel eğitim desteği ihtiyacı gibi nörolojik sekel varlığı saptanmıştır. Özellikle 2 yaş altında, primer HHV-6 enfeksiyonunun MSS'yi doğrudan etkileyebileceği, çeşitli nörolojik semptomlar ile karşımıza gelebileceği aynı çalışmada vurgulanmıştır (148).Bizim çalışmamızda da viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirmeye aldığımız 69 hastanın 2'sinde BOS viral panelinde HHV-6 gösterildi. HHV-6 üçüncü en sık rastladığımız etkendi. Bir hastada HHV-6 ve HSV-1 birlikte saptandı. Bu hastaların tamamında literatürle uyumlu şekilde başvuruda ateş yükseklikleri olup, bilinç bulanıklığı ve konvülziyon ise sadece birinde mevcuttu. Hastaların birinde makülopapüler döküntü öyküsü bulunmaktaydı. BOS'ta HHV-6 saptanan hastaların BOS protein glukoz değerleri ve akut faz değerleri normal sınırlarda idi. BOS'ta HHV-6 ve HSV-1 birlikte gösterilmiş hastanın ise laboratuvar tetkiklerinde BOS örneklerinde protein hafif artışı ve akut faz değerlerinde artış saptandı. Sadece bir hastanın EEG incelemesinde epileptik aktivite gözlenirken, hastaların üçünde de Kraniyal BT ve MRG'lerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Hastaların üçünün de yoğun bakım ihtiyacı olmadı, hastalarda enfeksiyon sonrası nörolojik sekel gözlenmedi. Fakat literatürde HHV-6 ensefalitine sekonder gelişen akut nekrotizan ensefalopatiye bağlı ciddi nöroloji sekel ve ölümler bildirilmiştir (149).

Çalışmamızda BOS örneğinde HHV-7 saptanan bir hastamız oldu. Literatürde HHV-7'ninsıklıkla, immün süprese hastalarda, özellikle de kök hücre nakli sonrası aylar içinde karşımıza çıkabilen bir ensefalit etkeni olabildiği bildirilmiştir (150). Chan ve ark. (151) yapmış olduğu bir çalışmada kök hücre nakli sonrası 12 hafta süresince 59 çocuk hasta izlenmiş ve haftalık HHV-7, HHV-6 ve CMV virusları, PZR yöntemi ile taranmış olup nakil sonrası 33 çocukta (%55.9) HHV-7 gösterilmiştir. Bu hastalardan birinin HHV-7 ilişkili ensefalit nedeniyle kaybedildiği bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda BOS örneğinde HHV-7 saptanan hasta immün süprese değildi. Başvurusunda ateş, bilinç bulanıklığı, meningeal iritasyon bulguları ve makülopapüler döküntüsü bulunmaktaydı. Hastanın konvülziyonu gözlenmedi. Laboratuvar tetkiklerinde akut faz değerlerinde ve BOS proteininde yükseklik saptanmadı. BOS glukoz değeri normal sınırlarda idi. Kraniyal BT, MRG ve EEG tetkikleri normal idi. Hastanın yoğun bakım ihtiyacı, ileri havayolu desteği ihtiyacı olmadı, takibinde nörolojik sekel tespit edilmedi.

Sitomegalovirus (CMV), insan herpesvirusu 5 (HHV-5) olarak da bilinmektedir. Yapısal olarak diğer herpes viruslara benzer özellikler gösteren CMV, en büyük genoma sahip insan herpes virusudur. İmmün sistemi sağlıklı çocuklarda birincil enfeksiyonu asemptomatik

olabildiği gibi enfeksiyöz mononükleoz (ateş, lenfadenopati, eksüdatif tonsillofarenjit) benzeri bir tabloya da sebep olabilmektedir. EBV enfeksiyonlarında görülen viral döküntü bu enfeksiyonda da görülebilir. Literatürde immün süprese, organ nakli uygulanan, HIV ile enfekte hastalarda CMV ensefaliti olguları daha sık bildirilmektedir (152-154). Belman ve ark. (154) yapmış oldukları bir çalışmada, 6ay-5yaş arası nörolojik komplikasyonlar gelişen HIV ile enfekte 6 çocuk 14 ay süresince izlenmiştir (154). Ensefalopati, kortikal atrofi, mikrosefali, piramidal bulgular en sık karşılaşılan nörolojik sorunlar olarak kaydedilmiştir. Üç çocukta demans, 3 çocukta da değişen seviyelerde kognitif ve nörogelişimsel gerilik saptanırken 6 hastanın 3'ü kaybedilmiştir. Kaybedilen vakalardan birinin postmortem incelemesinde nonspesifik beyaz madde değişiklikleri, bazal gangliada kalsifik değişiklikler izlenmiş ve CMV ilişkili ensefalit düşünülmüştür (154). Literatürde yenidoğan döneminde CMV ilişkili ensefalit vakaları da bildirilmektedir (155). Çalışmamızda bir hastamızın BOS örneğinde CMV saptandı. Bu hasta 2 aylık iken ateş, bilinç bulanıklığı, generalize konvülziyon ile başvurmuştu. Hastanın BOS proteininde hafif artış gözlenirken, BOS glukozunda düşüklük saptanmadı. Akut faz tetkiklerinde hafif artış izlendi. Kraniyal BT'de ventriküler dilatasyon, EEG'de organizasyon bozukluğu saptanmışken, kraniyal MRG'de patolojik bulgu rapor edilmedi. Hastanın yoğun bakım ihtiyacı ile ileri solunum desteği ihtiyacı olmadı ve takibinde de nörolojik sekel gelişmedi.

Belirlenebilen etkenler arasında en sık herpes simpleks virus ve enteroviruslar ile karşılaşıyor olsak da birçok farklı etkenin günümüzde ensefalit etkeni olabildiğini bilmekteyiz. Örneğin Rubella virusu nadiren de olsa post-enfeksiyöz ensefalite yol açan bir viral ensefalit etkenidir. Yıldız ve ark. (156) bir yazılarında, akut bilinç kaybı ve konvülziyonla başvuran 14 yaşında bir olgu sunmuşlardır. Nörolojik görüntülemelerinde patolojik bulguya rastlanmayan olgunun BOS ve serum örneklerinde rubella spesifik IgM saptanmış ve vaka rubella post-enfeksiyöz ensefaliti tanısı almıştır. Bilinç değişiklikleri ile gelen her hastada viral ensefalit göz önüne alınmakla birlikte, muhtemel etkenler arasında rubella da düşünülmesi gereği vurgulanmıştır (156).

Chickenpox virus ve human herpesvirus tip 3 (HHV-3) gibi adlarla bilinen da Varicella zoster virus, HSV 1 ve 2 ile birlikte herpesviridea ailesinin alfa-herpesvirus alt grubunda yer almaktadır. VZV enfeksiyonlarında yaklaşık 15 günlük prodrom döneminin ardından; iştahsızlık, halsizlik, ciltte kaşıntı, boğaz ağrısı gibi nonspesifik yakınmalar ve sonrasında ateş ve makülopapüler döküntüler ortaya çıkmaktadır. Bulantı, başağrısı, nistagmus ve ense sertliği bu belirtilere eşlik edebilir. Varisella ensefaliti ve serebellar ataksi suçiçeğinin en sık görülen

nörolojik komplikasyonlarıdır. VZV kaynaklı ensefalit olguları, deliryum ile karşımıza gelebilmekte, bu tablo veziküler döküntünün hemen ardından veya 6 aylık dönem içinde olabilmektedir.

Literatürde bu olguların çoğu immün süprese hasta grubu içinde bildirilmişse de sağlıklı çocuklarda da VZV ensefalitine rastlanmaktadır (157). Benzer şekilde VZV ilişkili aseptik menenjit vakaları da bildirilmektedir. Bu hastalarda subklinik meningeal iritasyon bulgularına rastlanmakta, %40-50 oranında BOS örneklerinde pleositoz saptanmaktadır. Chrétien ve ark. (158) yapmış olduğu bir epidemiyolojik çalışmada aseptik menenjit tanısı alan 144 hasta incelenmiş, 66 hastada etken gösterilmiş, etken saptanabilen hastaların %8'inde etken VZV olarak belirlenmiştir. Jemsek ve ark. (159) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise klinikopatolojik olarak VZV ensefaliti düşünülen 12 olgu incelenmiş, olguların çoğu immünsüprese olduğu belirtilmiştir. Hastaların hemen hepsinde anormal EEG bulguları, BOS örneklerinde pleositoz saptanmıştır. Hastaların 3'ü aktif enfeksiyon döneminde kaybedilirken, hayatta kalan olgularda ise kognitif fonksiyonların tamamen korunduğu, hastalık dönemi öncesine döndüğü bildirilmiştir (159). Çalışmamızda BOS'unda VZV gösterebilen vaka olmamıştır.

Epstein-Barr virus (EBV) herpesviridea ailesinin gama-herpesvirus alt grubunun bir üyesidir. En sık enfeksiyöz mononükleoz (EMN) tablosu, ateş, lenfadenopati, eksüdatif tonsillofarenjit, otitis media, diyare ile karşımıza gelmektedir. Nadiren de olsa MSS'yi etkileyebilmekte, demiyelinizan hastalıklar, akut ensefalit, menenjit, meningoensefalit, miyelit, poliradikülit, kraniyal ve periferik sinir tutulumları, akut serebellar ataksi sebebi olabilmektedir (71). Doja ve ark. (160) tek merkezli çalışmasında 1994-2003 yılları arasında tanı almış 216 ensefalit vakasında %10 etken EBV olarak bildirilmiştir. EBV ilişkili ensefalit vakalarında nörolojik bulgular ön planda görülmekte, sıklıkla seyir enfeksiyöz mononükleoz tablosu olarak ilerlememektedir. Tanıda esas EBV seroloji ve BOS örneklerinde PZR yöntemi ile EBV'nin belirlenmesidir. Vakalarda çeşitli düzeylerde nörolojik sekeller veya ölümler görülebilse de sıklıkla tamamen iyileşme beklenmektedir (160).

Kızamık virusu 1/1000 oranda ensefalite neden olabilmektedir (161). Sıklıkla döküntüden sonraki 5 günde (ortalama 1-14 gün içinde) ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar ateş, başağrısı, kusma, ense sertliği, meningeal iritasyon bulguları, konvülziyon, bilinç bulanıklığı ile karşımıza gelmektedirler. Laboratuvar tetkiklerinde ise BOS'ta pleositoz, protein artışı ve normal sınırlarda BOS glukoz değerleri saptanmaktadır. Literatürde çocuklarda kızamık ilişkili

ensefalite bağlı %25 oranında nörolojik sekel görülebildiği, %15 olgu da hızlı ilerleyen ve ölümle sonuçlanabilen fatal bir sürece girebildiği bildirilmektedir (162).

Kabakulak virusu ensefalit etkeni olan viruslardandır. İnsidansı 1/6,000 olarak bildirilmektedir (163). ABD verilerine göre 1960`lı yıllarda kabakulak en sık viral ensefalit etkenlerinden biriyken, kızamık kızamıkçık kabakulak aşısı ile birlikte sıklığı belirgin azalmıştır. ABD'de 1981 yılı verilerine göre kabakulak virusuna bağlı ensefalit sıklığı %0.5 olarak verilirken, bu sonuç Finlandiya verilerinde de benzerlik göstermiştir (99). Kabakulak virus ensefalitinde ateş, bilinç bulanıklığı, konvülziyon, parestezi veya paralizi görülebilmektedir. Hastaların üçte birinde parotit görülmeyebildiğinden parotit yokluğu kabakulak enfeksiyonunu dışlamamaktadır. Laboratuvar tetkiklerinde, BOS'ta mikro litrede 10-2000 lökosit hücresi (sıklıkla lenfosit) görülebilmektedir (164). BOS proteini sıklıkla normal veya hafif artmıştır. BOS glukoz değerleri ise hafif düşük saptanabilmektedir, fakat 30-40 mg/dL altında değerler beklenmemektedir (164). Kabakulak ensefalitinde olgular sıklıkla sekelsiz iyileşirler. Görülmesi halinde serebellit, serebellar ataksi de genellikle kendini sınırlar. Kabakulak ensefaliti sonrası hidrosefali gelişen olgular literatürde bildirilmiştir (165).

Arboviruslar bir diğer ensefalit etkeni virus ailesidir. Literatürde arboviruslara bağlı ensefalit gelişen vakalar bildirilmiştir. Silverman ve ark. (166) yapmış olduğu bir çalışmada 1970-2010 yılları arasında klinik, laboratuvar ve nörolojik görüntülemeler ile Doğu at ensefaliti tanısı almış 15 çocuk olgu incelenmiştir. En sık klinik bulgu ateş, başağrısı, konvülziyon olarak saptanırken laboratuvar incelemelerinde periferde lökositoz, BOS'ta ise nötrofilik pleositoz saptanmıştır. Radyolojik görüntülemelerde en sık bulgular bazal ganglion, talamus ve serebral kortekste izlenmiştir. Hastaların 5'inde (%33) ciddi nörolojik defisit, 4'ünde (%27) enfeksiyon ölümle sonuçlanırken, 4 hasta (%27) sekelsiz iyileşmiş, 2 hastada (%13) ise hafif nörolojik sekel bulgular kaydedilmiştir (166).

Human immundeficiency virus (HIV) enfeksiyonlarında nörogelişimsel ve nörokognitif bozukluklar gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Gelişim basamaklarında duraksama, kognitif beceride gerileme, beyin gelişiminde yetersizlik, mikrosefali, kortikal atrofi, kazanılmış simetrik motor defisit, parezi, patolojik refleksler, ataksi, yürüme bozuklukları gibi bulgular, HIV'e bağlı ensefalopati tablosunda karşımıza çıkabilen durumlardır. HIV ensefalopatisi, HIV'in doğrudan MSS enfeksiyonuna sebep olması sonucunda da oluşabilmektedir (167). HIV sıklıkla monosit ve makrofajlarda sınırlı kalan bir virustur. Bu hücrelerin aktivasyonu ile inflamatuvar mediyatörler salınır, bu mediyatörler ve/veya HIV viral proteinleri nörotoksik etkilidirler ve nöronal disfonksiyon veya nöron kaybına sebep

olabilmektedirler. İnflamatuvar lezyonlar, reaktif gliozis, beyaz cevherde dejeneratif değişiklikler, HIV ile enfekte çocukların beyin dokusunda gelişen nöropatolojik değişikliklerdir (168). Cooper ve ark. (169) yapmış olduğu bir çalışmada, perinatal dönemde enfekte oldukları kaydedilmiş 128 HIV ile enfekte çocuk izlenmiş, 27 (%21)'sinde HIV'e bağlı ensefalopati gelişmiş ve hayatta kalım ortalama 14 ay olarak saptanmıştır. Fakat bu çalışma antiretroviral tedavinin güncel ve yaygın kullanımı öncesinde yapılmış olduğundan literatürde bu durum belirtilmekte, HIV ensefalopatisinin günümüzde dramatik şekilde daha düşük görüldüğü bildirilmektedir (169).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Temmuz 2013 - Temmuz 2016 tarihleri arasında viral meningoensefalit ön tanısı ile değerlendirilen 69 hastanın 14'ünün (%20.3) BOS örneklerinde viral etken tespit edildi.

BOS'da viral etken saptanan 14 hastada başvuru anındaki ateş yüksekliği ve fokal nörolojik bulguların varlığı, etken saptanmayan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı olarak daha fazlaydı. Başvuruda fokal nörolojik bulguların HSV-1 pozitif hastalarda daha fazla olduğu görüldü.

Kraniyal BT, MRG ve EEG'de ensefalit ile uyumlu bulgular çoğunlukla HSV-1 saptanan hastalarda saptandı ve etken saptanmayan hastalara göre anlamlı bulundu.

Çalışmamızda BOS viral paneli ile 14 hastada (%20.3) viral etken saptandı. Bu hastaların 5'inde (%35.7) enterovirus, 4'ünde (%28.5) HSV-1, 2 (%14.2) hastada HHV-6, 1 (%7.1) hastada HHV-7, 1 hastada (%7.1) CMV etkenleri saptandı. Bir hastada ise hem HHV-6 hem de HSV-1 etkenleri birlikte saptandı.

BOS'da etken saptanan hastaların nörolojik değerlendirmelerinde epilepsi 5 (%35.6), motor defisit 4 (%28.5) hastada, kognitif fonksiyonlarda gerilik 3 (%21.3) hastada, hareket bozuklukları 2 (%14.2) hastada, görme kaybı 1 (%7.1) hastada görülürken, işitme kaybı hiçbir hastada saptanmadı. En ağır nörolojik sekel, HSV-1 pozitif saptanan hastalarda görüldü.

BOS viral panelinde multipleks PZR yöntemi kullanılarak yapılan bu çalışmada aynı anda tek örnekte potansiyel pek çok viral etkenin belirlenebileceğini vurgulanmak istenmiştir. Ensefalit etkeni virusun BOS örneklerinde doğrudan gösterilebilmesi hastaların tedavi yaklaşım ve sürelerini belirlemede oldukça yardımcı olmakta ve prognozu doğrudan etkilemektedir; fakat günümüzde PZR yöntemi ile tespit edilebilen viral etkenlerin sayısı sınırlıdır. Ensefalit etkeni olduğunu bildiğimiz diğer viral etkenlerin tespitini de olanak sağlayacak hasta sayısının fazla olduğu çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Smalling TW, Sefers SE, Li H, Tang YW. Molecular approaches to detecting Herpes simplex virus and enteroviruses in the central nervous system. J Clin Microbiol 2002; 40 (7): 2317-22.
2. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. In: Wilke A (ed), MSS İnfeksiyonları. Nobel Tıp Kitabevleri 2002: pp 985-1006.
3. Wilson R, Sande A. Current İnfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi. In: Wilson R (ed) , MSS infeksiyonları. Nobel Tıp Kitabevleri Cilt 1 2004: pp 65-85.
4. Chadwick DR. Viral meningitis. British Medical Bulletin 2005; 75-76: 1-14.
5. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the central nervous system. Seminars in Pediatric Infectious Diseases 2003; 14 (2): 83-89.
6. Taylor B, Miller E, Farrington CP, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. Lancet 1999 12; 353 (9169): 2026-29.
7. Domínguez J, Galí N, Matas L, et al. Evaluation of a rapid immuno chromatographic assay for the detection of Legionella antigen in urine samples. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18 (12): 896-98.
8. Espy MJ,Smith TF, Persing DH. Dependence of polymerase chain reaction product in activation protocols on amplicon length and sequence composition. J Clin Microbiol 1993; 31 (9): 2361-65.
9. Kawada J. Identification of viruses in cases of pediatric acute encephalitis and encephalopathy using next-generation sequencing. Scientific Reports 2016: 6.
10. Salman N, Somer A, Yalçın I. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Akademi Yayınevi 2015: 170-75.
11. Kurt H. Akut bakteriyel menenjitler. Flora 1996; 1: 177-87.
12. Foster TP, Melancon JM, Kousoulas KG. An α-helical domain within the carboxyl terminus of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) glycoprotein B (gB) is associated with cell fusion and resistance to heparin inhibition of cell fusion. Virology 2001; 287 (1): 18-29.

13. Stephen L, Martin G. Pathogenesis of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 527-48.

14. Çelebi G. Bakteriyel-viral menenjit ayırımında erken dönemde serum prokalsitonin ve akut faz yanıtlarının değeri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İhtisas Tezi, İstanbul, 2001.

15. Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit I: Etiyopatogenez. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46:8-16.

16. Wildy P. Herpes history and classification. In: As K(ed). The Herpes Viruses. New York: Academic Press 1973; 1.

17. Parker F, Nye R. Studies on filterable viruses: II. Cultivation of herpesvirus. Am J Pathol 1925; 1:337.

18. Mathewson Commission: Epidemic encephalitis: etiology, epidemiology, treatment. Report of a Survey by the Mathewson Commission. New York- Columbia University Press, 1929.

19. Smith MG, Lennette EH, Reames HR. Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis. Am J Pathol 1941; 17: 55-68.

20. Ito Y, Ando Y, Kimura H, et al. Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 29-32.

21. Johnson RP, Gluckman SJ. Overview of viral infections of the central nervous system. UpToDate, 2003.

22. Gershon AA. Varicella-zoster vaccine. Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al, editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

23. Güçlü AÜ, Kılıç A, Küçükarslan A ve ark. Beyin-omurilik sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 204-208.

24. Shukla D, Spear PG. Herpesviruses and heparan sulfate: an intimate relationship in aid of viral entry. J Clin Invest 2001; 108: 503-10.

25. Gerber SI, Belval BJ, Herold BC. Differences in the role of glycoprotein C of HSV-1 and HSV-2 in viral binding may contribute to serotype differences in cell tropism. Virol 1995; 214: 29-39.

26. Nicola AV, Straus SE. Cellular and viral requirements for rapid endocytic entry of herpes simplex virus. J Virol 2004, 78: 7508-17.

27. Rajcani J, Andrea V, Ingeborg R. Peculiarities of herpes simplex virus (HSV) transcription: an overview. Virus Genes 2004, 28: 293-310.

28. Whitley RJ. Herpes simplex viruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, (eds). Fields Virology, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001; 2461-509.

29. Thompson RL, Sawtell NM. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript gene regulates the establishment of latency. J Virol 1997; 71: 5432-40.

30. Roizman B, Sears AE. Herpes simplex viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, (eds). Fields Virology. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001; 72: 2399-459.

31. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. Lancet 2001; 357: 1513-18.

32. Kadowaki NS, Antonenko JY, Liu LYJ. Natural interferon alpha/beta-producing cells link innate and adaptive immunity. J Exp Med 2000; 192: 219–26.

33. Solomon T. Flavivirus encephalitis. N Engl J Med 2004; 351: 370–78.

34. Lopez C, Arvin AM, Ashley R. Immunity to herpesvirus infections in humans. In: Roizman B, Whitley RJ, Lopez C, (eds). The Human Herpesviruses. Raven Press: New York, 1993: 397–425.

35. Koella DM, Corey L. Recent progress in herpes simplex virus immunobiology and vaccine research. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 96-113.

36. Murphy BR 1998. Mucosal immunity to viruses. In: Ogra P, Mestecky J, Lamm M, Strober W, McGhee JR, Bienenstock J, (eds). Mucosal Immunology. Academic Press: New York, 1998: 695–707.

37. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Herpesviruses. In: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg E, (eds). 21th ed. Medical Microbiology. Appleton& Lange: Connecticut, 1998: 385.

38. Stevens JG, Cook ML. Latent herpes simplex virus in spinal ganglia of mice. Science 1971; 173: 843-45.

39. Baringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. Ann Neurol 1994; 36: 823–29.

40. Lautenschlager S, Echmann A. The heterogenous clinical spectrum of genital herpes. Dermatology 2001; 202: 211-19.

41. Dolan A, Jamieson FE, Cunningham C, Barnett BC, McGeoch DJ. The genome sequence of herpes simplex virus type 2. J Virol1998; 72 (3): 2010-21.

42. Singh N. Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in solid organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis: a call to heed the mounting evidence. Clin Infect Dis 2005; 40: 704–708.

43. Roizman B. Herpes simplex virus infections Lancet 2001; 357 (9267): 1513-18.

44. Stevenson J, Hymas W, Hillyard. Effect of sequence polymorphisms on performance of two real-time PCR assays for detection of Herpes Simplex Virus. J Clin Microbiol 2005; 43 (5): 2391-98.

45. Madhavan HN, Priya K, Anand AR. Detection of Herpes simplex virus (HSV) genome using polymerase chain reaction (PCR) in clinical samples: Comparison of PCR with standard laboratory methods for the detection of HSV. Journal of Clinical Virology 1999; 14 (2): 145–51.

46. Tebas P, Nease RF, Storch GA. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. Amer J Med 1998; 105 (4): 287–95.

47. Debiasi RL, Tyler KL. Polimerase chain reaction in diagnosis and management of central nervous system infections. Arch Neurol 1999; 56: 1215-19.

48. Shin H, Iwasaki A. A vaccine strategy that protects against genital herpes by establishing local memory T cells. Nature 2012; 491: 463–67. doi:10.1038/nature11522

49. Dinn JJ. Transolfactory spread of virus in herpes simplex encephalitis. Br Med J 1980; 281 (6252): 1392.

50. Schlitt M, Lakeman FD, Wilson ER, et al. A rabbit model of focal herpes simplex encephalitis. J Infect Dis 1986; 153: 732-35.

51. Stroop WG, Schaefer DC. Production of encephalitis restricted to the temporal lobes by experimental reactivation of herpes simplex virus. J Infect Dis 1986; 153: 721-31.

52. Davison AJ, Scott JE. DNA sequence of the major capsid protein gene of Herpes Simplex virus type 1. Journal of General Virology 1986; 67: 2279-86.doi:10.1099/0022-1317-67-10-2279.

53. Ceroni A, Sibani S,Baiker A. Systematic analysis of the IgG antibody immune response against varicella zoster virus (VZV) using a self-assembled protein microarray. Mol BioSyst 2010; 6: 1604-10. doi;10.1039/C003798B Jun 2010.

54. Heininger U, Seward JF. Varicella. Lancet 2006; 368: 1365-76.

55. Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 361-81.

56. Venkata C, Sampathkumar P, Afessa B. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza infection: The Mayo Clinic experience. Mayo Clinic Proceedings 2010; 85 (9): 798–805.

57. Savaş T, Tezer H, Şensoy G, Şaylı TR. Aşısız çocuklarda suçiçeği enfeksiyonu sonrası gelişen komplikasyonlar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53 (1): 17-22.

58. Johnson RP, Gluckman SJ. Overview of viral infections of the central nervous system. UpToDate, 2003.

59. Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes Zoster (Shingles) and postherpetic neuralgia. Mayo Clinic Proceedings 2009; 84 (3): 274–80.

60. Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV). Uirusu 2010; 60 (2): 209-20. Doi:10.2222/jsv.60.209.

61. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007; 17: 253-76.

62. Britt WJ. Cytomegalovirus. In: Kliegman RM, (ed.) Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. Elsevier: Philadelphia, 2016; 1590.

63. Stadler LP, Bernstein DI, Callahan ST. Seroprevalence and risk factors for cytomegalovirus (CMV) infections in adolescent males. Clin Infect Dis 2010; 51 (10): e76–e81. doi:10.1086/656918.

64. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Official Journal of The

Transplantation Society & International Liver Transplantation Society 2010; 89 (7): 779-95. doi: 10.1097/TP.0b013e3181cee42f

65. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. Lancet 2001; 357: 513-18.

66. Romero JR, Jason G. Viral meningitis and encephalitis: Traditional and emerging viral agents. Seminars in Pediatric Infectious Diseases 2003; 14 (2): 72-82.

67. Koskiniemi M, Rautonen J, Lehtokoski-Lehtiniemi E. Epidemiology of encephalitis in children: A 20-year survey. Ann Neurol 1991; 29: 492–97. doi: 10.1002/ana.410290508.

68. Kieff E, Rickinson AB. Epstein-Barr virus and its replication. In: Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia 2007: 2603-54.

69. Liebowitz D, Kieff E. Epstein-Barr virus. In: The Human Herpesviruses. Roizman B, Whitley R, Lopez C (eds). Raven Press: New York, 1993: 107.

70. Akkoc G, Kepenekli Kadayifci E, Karaaslan A. Epstein-Barr virus encephalitis in an immunocompetent child: A case report and management of Epstein-Barr virus encephalitis. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Infectious Diseases 2016. Article ID 7549252, 4 pageshttp://dx.doi.org/10.1155/2016/7549252.

71. Sumaya CV. Primary Epstein-Barr virus infections in children. Pediatrics 1977; 59: 16–21.

72. Grose C. The many phases of infectious mononucleosis; the spectrum of Epstein-Barr virus infection in children. Pediatrics in Review 1985; 7 (2): 35–44.

73. Tselis A, Duman R, Storch GA, Lisak RP. Epstein- Barr virus encephalomyelitis diagnosed by polymerase chain reaction: detection of the genome in the CSF.Neurology 1977; 48 (5): 1351–55.

74. Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. Internal Medicine 2003; 42 (1): 33–40.

75. Diaz-Mitoma F, Vanast WJ, Tyrrell DJ. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. Lancet 1987; 329 (8530): 411–15.

76. Garamendi I, Montejo M, Cancelo L. Encephalitis caused by Epstein-Barr virus in a renal transplant recipient. Clin Infect Dis 2002; 34: 287–88.

77. ConnellyKP, DeWitt LD. Neurologic complications of infectious mononucleosis. Pediatric Neurology 1994; 10 (3): 181-84.

78. Friedland R, Yahr MD. Meningoencephalopathy secondary to infectious mononucleosis: unusual presentation with stupor and chorea. Archives of Neurology 1977; 34 (3): 186.

79. Miyashita EM, Yang B, Babcock GJ, Thorley-Lawson DA. Identification of the site of Epstein-Barr virus persistence in vivo as a resting B cell. Journal of Virology 1997; 71 (7) 4882-91.

80. Neri, Antonino, Barriga F, Inghirami G, et al. "Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. Blood 1991; 77 (5): 1092-95.

81. Nonoyama M, Huang CH, Pagano JS, Klein G, Singh S.DNA of Epstein-Barr virus detected in tissue of Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 1973; 70 (11): 3265-68.

82. Hill JA, Boeckh MJ, Sedlak RH, Jerome KR, Zerr DM. Human herpesvirus 6 can be detected in cerebrospinal fluid without associated symptoms after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Virology 2014; 61 (2): 289-92.

83. Tang H, Yasuko M. Human herpesvirus-6 entry into host cells. Future Microbiology 2010; 5 (7): 1015-23.

84. De Bolle L, Lieve N, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. Clinical Microbiology Reviews 2005; 18 (1): 217-45.

85. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science 1986; 234 (4776): 596-601.

86. Ward KN, Thiruchelvam AD, Couto-Parada X. Unexpected occasional persistence of high levels of HHV-6 DNA in sera: Detection of variants A and B.J Medical Virology 2005; 76 (4): 563-70.

87. Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. N Eng J Med 1992; 326 (22): 1445-50.

88. Pallansch M, Roos R. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses and newer enteroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, (eds). Fields Virology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 839-93.

89. Abzurg MJ. Nonpolio enteroviruses. In: Kliegman RM, (ed). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016; 1561.

90. Lum LC, Wong KT, Lam SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. J Pediatr 1998; 133: 795.

91. Rotbart HA, Brennan PJ, Fife KH, et al. Enterovirus meningitis in adults. Clin Infect Dis 1998; 27: 896–98.

92. Dagan R, Jenista JA, Menegus MA. Association of clinical presentation, laboratory findings, and virus serotypes with the presence of meningitis in hospitalized infants with enterovirus infection. J Pediatr1988; 113: 975–78.

93. Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71infection. N Engl J Med 1999; 341: 936–42.

94. Modlin JF, Dagan R, Berlin LE, et al. Focal encephalitis with enterovirus infections. Pediatrics 1991; 88: 841-45.

95. Kliegman RM, (ed.). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016: 1622.

96. Kliegman RM, (ed.). Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016: 1552.

97. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. Lancet 2008; 371 (9616): 932-44.

98. Choi KM. Reemergence of mumps. Korean J Pediatr 2010; 53 (5): 623-28.

99. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Mumps. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 12th ed, Second printing, May 2012.

100. Azimi PH, Cramblett HG, Hayness RE. Mumps meningoencefalitis in children. JAMA 1969; 207: 509-12.

101. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. Lancet 2004; 363: 959.

102. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis 2013; 57: 1114-28.

103. Hattwick MA. Reactions to rabies. N Engl J Med 1972; 287: 1204.

104. Sutcu M, Somer A, Salman N. Çocuklarda HIV Enfeksiyonu. In: Erkan T, Kutlu T, Satar M, Ünüvar E (eds). Pediatrinin Esasları. İstanbul: İstanbulTıpKitabevleri, 2016: 541-49.

105. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. Pediatrics 2001; 108: 223-29.

106. Foo CPZ. A nine-month-old girl with respiratory failure and rhomboencephalitis. The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology 2015; 26 (5): 241.

107. Thompson C, Kneen R, Riordan A, et al. Encephalitis in children. Arch Dis Child 2012; 97: 150-61.

108. Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. Clin Infect Dis 1998; 26: 398-409.

109. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 47: 303-27.

110. Willoughby RE, Long SS. Encephalitis, meningoencephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and acute necrotizing encephalopathy. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed. Churchill Livingstone: New York, 2008: 310.

111. Bronstein DE, Shields WD, Glaser CA. Encephalitis and meningoencephalitis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al, (eds).Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia 2014: 492.

112. Whitley RJ. Viral encephalitis. N Engl J Med 1990; 323: 242-50.

113. Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. Eur J Paediatr Neurol 2008; 12: 484-90.

114. Galanakis E, Tzoufi M, Katragkou A, et al. A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 740-42.

115. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis 2006; 43: 1565-77.

116. To TM, Soldatos A, Sheriff H, et al. Insights into pediatric herpes simplex encephalitis from a cohort of 21 children from the California Encephalitis Project, 1998-2011. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 1287-88.

117. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. Clin Infect Dis 2002; 34: 1154-57.

118. Beattie GC, Glaser CA, Sheriff H, et al. Encephalitis with thalamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses. Clin Infect Dis 2013; 56: 825-32.

119. Baskin HJ, Hedlund G. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. Pediatr Radiol 2007; 37: 949.

120. Maschke M, Kastrup O, Forsting M, Diener HC. Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease. Curr Opin Neurol 2004; 17: 475-80.

121. Grydeland H, Walhovd KB, Westlye LT, et al. Amnesia following herpes simplex encephalitis: diffusion-tensor imaging uncovers reduced integrity of normal-appearing white matter. Radiology 2010; 257: 774.

122. Arısoy S. Çocuklarda Merkezi Sinir Dizgesi Enfeksiyonları. In: Erkan T, KutluT, Satar M, Ünüvar E, (eds). Pediatrinin Esasları. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2016: 469.

123. Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 441-46.

124. Pillai SC, Hacohen Y, Tantsis E, et al. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. Pediatrics 2015; 135: e974-84.

125. Wang IJ, Lee PI, Huang LM, et al. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. Eur J Paediatr Neurol 2007; 11: 63-69.

126. Rismanchi N, Gold JJ, Sattar S, et al. Neurological outcomes after presumed childhood encephalitis. Pediatr Neurol 2015; 53: 200-2006.

127. Cherry JD. Recognition and management of encephalitis in children. Adv Exp Med Biol 2009; 634: 53-60.

128. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. Lancet Infect Dis 2006; 6: 641-52.

129. Aktaş A, Odabaşı Z, Gökçil Z, Vural O. Viralensefalit tanısında EEG'nin önemi: Olgu sunumu. Epilepsi 2003; 9: 38-41.

130. Uysal G. Akut ensefalitli olgularda etiyolojik ve klinik değerlendirme. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics 1999; 8 (4): 199-204.

131. Tanır G. Viral ensefalit.Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences 2011; 7(4): 40-50.

132. Boos J, Kim JH. Biopsyhistopathology in herpes simplex encephalitis and in encephalitis of undefined etiology. Yale J Biol Med 1984; 57: 751-55.

133. Aktaş A, Odabaşı Z, Gökçil Z, Vural O. Viralensefalit tanısında EEG'nin önemi: Olgu sunumu. Epilepsi 2003: 9; 38-41.

134. Garcia-Morales I, Garcia MT, Galan-Davila L, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges: etiology, clinical aspects, seizures, and evolution in 130 patients. J Clin Neurophysiol 2002; 19: 172-77.

135. Nadelman CM, Newcomer VD. Herpes simplex virus infections. Postgrad Med 2000; 107: 189-200.

136. Tang YW, Hibbs JR, Tau KR, et al. Effective use of PCR for diagnosis of central nervous system infections. Clin Infect Dis 1999; 29 (4): 803-806.

137. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? Pediatrics 2007; 119: e399.

138. Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, et al. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicenter study. Eur J Pediatr 1997; 156: 541-45.

139. CoreyL, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. N Engl J Med 1986; 314: 749-57.

140. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and longterm outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 321-26.

141. Leonard JR, Moran CJ, Cross DT, et al. MR imaging of Herpes simplex type 1 encephalitis in infants and young children: a separate pattern of findings. Am J Roentgenol 2000; 174: 1651-55.

142. Zimmerman RD, Russell EJ, Leeds NE, et al. CT in theearly diagnosis of Herpes simplex encephalitis. Am J Roentgenol 1980; 134: 61-66.

143. Gumus H, Kumandas S, Per H, et al. Unusual presentation of Herpes simplex virus encephalitis: bilateral thalamic involvement and normal imaging of earlystage of the disease. Am J Emerg Med 2007; 25: 87-89.

144. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberst S, et al. Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. MMWR Surveill Summ 2006; 55: 1.

145. Felsenstein S, Yang S, Eubanks N, et al. Human parechovirus central nervous system infections in southern California children. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: e87.

146. Ooi MH, Wong SC, Mohan A, et al. Identification and validation of clinical predictors for the risk of neurological involvement in children with hand, foot, and mouth disease in Sarawak. BMC Infect Dis 2009; 19 (9): 3. doi: 10.1186/1471-2334-9-3.

147. Landry ML. Themolecular diagnosis of parechovirus infection: has the time come? Clin Infect Dis 2010; 50: 362–63.

148. Mannonen L, Herrgård E, Valmari P. Primary Human Herpesvirus-6 infection inthe central nervous system can cause severe disease? Pediatr Neurol 2007; 37: 186-91. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.011.0887-8994/07.

149. Ohsaka M, Houkin K, Takigami M, Koyanagi I. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpes virus-6 infection. Pediatr Neurol 2006; 34: 160-63. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2005.07.007.0887-8994/06.

150. Ward KN, White RP, Mackinnon S, Hanna M. Human herpesvirus-7 infection of the CNS with acute myelitis in an adult bone marrow recipient. Bone Marrow Transplantation 2002: 30; 983-85.

151. Chan PK, Li CK, Chik KW, et al. Risk factors and clinical consequences of human herpesvirus 7 infection in paediatric haematopoietic stem cell transplantrecipients. J Medical Virology 2004; 72 (4): 668-74.

152. Morgello S, Cho ES, Nielsen S, Devinsky O, Petito CK. Cytomegalovirus encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: an autopsy study of 30 cases and a review of the literature. Human Pathology 1987; 18 (3): 289-97.

153. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. Annals of Internal Medicine 1996; 125 (7): 577-87.

154. Belman AL, Ultmann MH, Horoupian D, et al. Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency syndrome. Annals of Neurology 1985; 18 (5): 560-66.

155. Çolak A, Kutlay M, Başekim Ç. Doğumsal sitomegalovirus ensefaliti. Turk Nöroşirurji Dergisi 2000; 10: 65-68.

156. Yıldız B, Çıtak A, Üçsel R, Karaböcüoğlu M, Uzel N. Rubella Ensefaliti Olgusu. Kocatepe Tıp Dergisi 2005; 6 (1): 75-76.

157. Elliott KJ. Other neurological complications of herpes zoster and their management. Ann Neurol 1994; 35 Suppl: S57-61.

158. Chrétien F, Gray F, Lescs MC, et al. Acute varicella-zoster virus ventriculitis and meningo-myelo-radiculitis in acquired immunodeficiency syndrome. Acta Neuropathol 1993; 86: 659-65.

159. Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, et al. Herpes zoster-associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1983; 62: 81-97.

160. Doja A, Bitnun A, Jones EL. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. J Child Neurol 2006; 21 (5): 385-91.

161. Atkinson W, Wolfe C, Hamborsky J, (eds).Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book), 12th ed, The Public Health Foundation, Washington, DC 2011.

162. Cherry JD. Measles virus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, et al (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Saunders: Philadelphia, 2009: 2427.

163. Russell RR, Donald JC. The neurological complications of mumps. Br Med J 1958; 2: 27-30.

164. Baum SG, Litman N. Mumps virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone: New York, 2005: 2003.

165. Oran B, Ceri A, Yilmaz H, et al. Hydrocephalus in mumps meningoencephalitis: case report. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 724-25.

166. Silverman, MA, Misasi J, Smole S, et al. Eastern equine encephalitis in children, Massachusetts and New Hampshire, USA, 1970–2010. Emerg Infect Dis 2013; 19 (2): 194-201.

167. Mintz M, Epstein LG, Koenigsberger MR. Neurological manifestations of acquired immunodeficiency syndrome in children. Int Pediatr 1989; 4: 161.

168. Sharer LR, Epstein LG, Cho ES, et al. Pathologicfeatures of AIDS encephalopathy in children: evidencefor LAV/HTLV-III infection of brain. Hum Pathol 1986; 17:271.

169. Cooper ER, Hanson C, Diaz C, et al. Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Women and Infants Transmission Study Group. J Pediatr 1998; 132:808.

8. ÖZGEÇMİŞ

ÖZGE UMUR

8.1.Genel

DÜZENLEME TARİHİ	**:** 01.09.2016
T.C. KİMLİK NO	**:** 14909401356
DOĞUM YERİ VE YILI	**:** İstanbul, 1986
GÖREV YERİ	**:** İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
GÖREV ÜNVANI	**:** Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
YAZIŞMA ADRESİ	**:** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sekreterliği Fatih / İstanbul
TEL	: 0212 414 20 00
GSM	: 0539 916 89 26
FAX	: 0212 631 21 36
E-POSTA	: ozgeumur00@gmail.com

8.2. Eğitim

1996 - 2004	: İstek Acıbadem Fen Lisesi
2004 - 2010	: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
2012 -	: İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi Öğrencisi

8.3. Olgu ve Poster Bildiriler

1. ‘Acquired Immune Deficiency Syndrome in Differential Diagnosis of Hyper-IgE-Immunoglobulinemia: Pediatric Case Report’. *Acar M ve ark. J Trop Pediatr. 2016 Aug 10. doi: 10.1093/tropej/fmw053*

1. 'Hiper IgE Ayırıcı Tanısında Kazanılmış İmmun Yetmezlik, Çocuk Olgu' *Poster Sunumu - Nisan 2016 - İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 38. Pediatri Günleri 17. Pediatri Hemşireliği Günleri Kongresi. pp10*

2.'Tekrarlayan Otitis Media Olgusunda Beyin Apsesi' *Poster Sunumu- Mayıs 2015-51.TürkPediatriKongresi.ps-013*

3. 'Yüksek Kreatinin Kinaz nedeni: Juvenil Dermatomiyozit Olgusu' *(doi:10,4274/haseki.1601-Haseki Tıp Dergisi 2014;52:219-22)*

4. 'Astımlı bir Olguda Tekrarlayan İnfluenza' *Poster Sunumu - Nisan 2014 - İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 36.Pediatri Günleri 15.Pediatri Hemşireliği Günleri Kongresi*

5. 'Alt Ekstremitede Güçsüzlük nedeniyle Başvuran Olguda Onkolojik Acil Bir Tablo; Spinal Kord Basısı' *Poster Sunumu - Nisan 2013 - İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 35. Pediatri Günleri 14. Pediatri Hemşireliği Günleri Kongresi, pp15*

6. 'İmmunsuprese Bir Olguda Kronik İshal Nedeni; CMV Koliti' Poster Sunumu - *Nisan 2013 - İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 35. Pediatri Günleri 14. Pediatri Hemşireliği Günleri Kongresi, pp40*

7. 'İzole Spinal Kord Tutulumlu Nöro-Behçet Olgusu' Poster Sunumu - *Nisan 2012 - İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 34. Pediatri Günleri 13. Pediatri Hemşireliği Günleri Kongresi, pp15*

8.4. Katıldığı Kurs, Sempozyum ve Kongreler

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Kongresi - *Kasım 2006*

*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Kongresi - Organizasyon ekibi

Haziran 2007

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Kongresi - *Ekim 2007*

*Temel EKG Kursu	23 Kasım 2012
*Biyoistatistik Kursu	1 Mart 2013
*35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	9-12 Nisan 2013
*36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2014
*Pediatri Pratiğinde Enteral ve Parenteral Beslenme Kursu	15 Haziran 2014
*Neonatal Resüsitasyon Kursu	13-15 Ekim 2014
*37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2015
*10.Ulusal çocuk Alerji ve Astım Kongresi, Sapanca	16-19 Nisan 2015
*Çocuk Acil Kursu	27 Ekim 2015-19 Kasım 2015
*İnvaziv ve Non-invaziv Mekanik Ventilasyon Kursu	16 Ağustos 2015
*Çocuk Sağlığı İzlem Prensipleri Kursu	28 Ocak 2016
*Pediatrik Dermatoloji Kursu	3 Nisan 2016
*38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	3-6 Nisan 2016
*Pediatrik Hematoloji Kursu	24 Mayıs 2016
*Pediatrik Gastroenteroloji Kursu	3 Haziran 2016

9. EKLER

Ek-1: Etik kurul onayı

Ek-2: Meningoensefalit hasta değerlendirme formu

Ek-1

ETİK KURUL ONAYI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 109 **Tarih : 25.01.2016**

Konu : Prof. Dr. Ayper SOMER

Sayın Prof. Dr. Ayper SOMER
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi :Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 19/01/2016 gün ve 21924 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Dr. Özge UMUR' un yürüteceği 2016/78 dosya numaralı "Viral Meningoensefalit Olgularında Klinik, Laboratuvar ve Prognoz Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 22/01/2016 tarih ve 02 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

Ek-2

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

MENENJİT / ENSEFALİT HASTA TAKİP FORMU

Adı – Soyadı :

Protokol No :

Telefon :

Adres :

Doğum Tarihi / Yaş / Cinsiyeti :

Tartı / Boy Persantil :

Başvuru Tarihi :

Başvuru Şikayeti ve Bulguları :

Ateş (var – yok)

Bilinç Bulanıklığı(var – yok)

Kusma (var – yok)

İshal (Kanlı / Kanlı değil) (var – yok)

ÜSYE Semptomları (rinore, öksürük, boğaz ağrısı) (var – yok)

Nöbet (Generalize / Fokal) (var – yok)

Fokal Nörolojik Bulgu (var – yok)

MİB (Ense sertliği, Kernig, Brudzinski)

Döküntü (var – yok)

Papilödem (var – yok)

Başvuru Öncesinde antibiyotik kullanımı: Var ( ) ,Yok

Özgeçmiş :Eşlik eden hastalık / Düzenli ilaç kullanımı :

FK / Konvülziyon / Ailede Epilepsi öyküsü :

İmmunsupresif / İmmunsupresif değil :

Başvuruda Hemogram / CRP / Prokalsitonin :

Başvuruda varsa Biyokimyasal normal olmayan sonuç:

BOS hücre (mm3'te lenfosit ve nötrofil sayısı) / Protein / Glukoz/ Gram boyama (örnek alınma tarihi:) :

BOS kültürü(alındığı tarih:) :

Kan Kültürü (alındığı tarih:) :

BOS viral paneli / seroloji / pzr(alındığı tarih:) :

Kraniyal BT (tarih:) :

Kraniyal MRG (tarih:) :

EEG (tarih:) :

Varsa ek görüntüleme sonucu (tarih:) :

Başlanan antibakteriyel / antiviral tedavi(ler) / Toplam süreleri :

Başlanan antikonvülzif tedavi(ler) :

YBÜ yatış gerekliliği – Süresi :

Entübasyon gerekliliği – Süresi :

Hastane toplam yatış süresi :

Sekel : YOK HAFİF ORTA AĞIR EX