



Uzm. Dr. Nurbanu Sezak
İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
Ocak 2016

Giriş



- Beyin parankiminin nörolojik disfonksiyona yol açan inflamatuvar süreci
- Viral, otoimmün, paraneoplastik, kollajen vasküler süreçler
- Görülme oranı 7/100.000
- Yaşa göre görülme oranı
 - <1 yaş.....13,7/100.000
 - >65 yaş.....10,6/100.000
 - 1-65 yaş....10,6/100.000

Etiyoloji

- Olası etken
 - Mevsim, coğrafik konum, kene/sivrisinek teması, yaş, immun durum, klinik bulgular
- 1/3- 2/3 olguda etken belirsiz
- ABD çalışması: Olguların;
 - %59,5'inde etken belirsiz
 - %67'si >65 yaş
 - %66'sı viral

- Olguların %36'sında etken belirli
 - En sık; VZV, kene kaynaklı ensefalit, HSV

Kupila L, et al. *Neurology*. 2006;66:75-80.

- HIV (-) hastalarda
 - %38 viral
 - VZV (%36), HSV (%32), CMV (%9), WNV (%9), Enterovirus (%9)
 - %33 bakteriyel
 - %7 Lyme, %7 fungal, %5 Sifiliz,
- HIV (+) hastalarda
 - %46 viral,
 - HIV (%54), JC /(%31), VZV (%7,5), CMV (%7,5)
 - %32 fungal
 - %11 toksoplazmoz
 - %11 diğer (bakteriyel, tbc, sifiliz)

Tan K, et al. *Neurology*. 2008;71:1160-1166.

Kaliforniya Ensefalit Projesi (CEP)

- Olgu tanımı
 - ≥ 24 saat süren bilinç değişikliği
 - Ateş, nöbet, fokal nörolojik bulgular, BOS pleositozu
 - EEG veya MR bulguları
- Olguların %16'sında etken belirli
 - %69 viral
 - Enterovirus (%25), HSV-1 (%24), VZV (%14), BNV (%11), EBV (%10)
 - %20 bakteriyel
 - %7 pirion, %3 paraziter, %1 fungal

İngiltere çalışması

- Olguların %42'sinde enfeksiyöz etiyoloji
- HSV (%19), VZV (%5)

Epidemiyoloji ve risk faktörlerine göre olası etkenler



- Seyahat

- Orta ve Güney Amerika

- Kuduz, Batı at ensefaliti, Doğu at ensefaliti, Venezuela at ensefaliti, St. Louis ensefaliti, Rociovirus

- Avustralya

- Murray vadisi virüsü, Japon ensefalit virüsü, Hendra virüs

- Güneydoğu Asya, Çin

- Japon ensefalit virüsü, kene kaynaklı ensefalitler, Nipah virüs

– Hindistan, Nepal

- Kuduz, Japon ensefalit virüsü, Chikugunya v.

– Afrika

- Kuduz, BNV

– Orta Doğu

- BNV

– Avrupa

- BNV, kene kaynaklı ensefalit

– Rusya

- Kene kaynaklı ensefalit, Powassan virüs



•İnsekt teması

- Sivrisinek teması
 - Batı at ensefaliti
 - Doğu at ensefaliti
 - Venezuela at ensefaliti
 - St. Louis ensefaliti
 - Murray vadisi ensefaliti
 - Japon ensefaliti
 - BNV
 - Kalifornia ensefalit virüsü
 - Chikigunya virüsü
 - Me tri virüsü

- Kene teması
 - Kene kaynaklı virüs
 - Powassan virüs
 - Louping ill virüs



Hayvan teması

- Eski dünya maymunu
 - Herpesvirus B
- Kuş
 - BNV
 - Doğu/Batı/Venezuela at en.
 - St.Louis at ensefaliti
 - Japon at ensefaliti
 - Murray vadisi at ensefaliti
- Kemirici
 - Doğu/Venezuela at ensefaliti
 - Kene-kaynaklı ensefalit
 - Powassan virüs, La Crosse virüs
 - LCMV
- At
 - Doğu/Batı/Venezuela at en.
 - Hendra virüs
- Domuz
 - Japon at en, Nipah virüs
- Köpek
 - kuduz
- Yarasa
 - Kuduz
 - Nipah virüs
- Rakun
 - kuduz
- Kokarca
 - kuduz
- Koyun-keçi
 - Louping ill virüs

İnsan teması

- HSV, VZV
- KKK
- Enterovirüsler
- EBV, HHV-6,
- Herpesvirüs B
- BNV (transfüzyon, trnsplantasyon, emzirme)
- HIV
- Kuduz (transplantasyon)
- İnfluenza

Mevsim

- Yaz sonu, sonbahar
 - İnsekt kaynaklı
 - Enteroviral
- Kış
 - İnfluenza
 - LCMV

Aktivite

- Cinsel ilişki
 - HIV
- Yüzme
 - Enterovirüsler
- Kamp/ Avcılık
 - İnsekt kaynaklı
- Mağaracılık
 - Kuduz

Meslek

- Sağlık çalışanı
 - VZV, HIV, influenza
- Veteriner
 - Kuduz
- Laboratuvar çalışanı
 - BNV, HIV
- At bakıcılığı
 - Hendra virüs

Yaş

- Yeni doğan
 - HSV-2, CMV, Kızamıkçık
- Bebek ve çocuk
 - İnfluenza, La Crosse virüs
- İleri yaş
 - BNV, Doğu at ensefaliti, St. Louis ensefaliti

Genel yaklaşım

Ayırıcı tanı

- İnfeksiyöz hastalıklar
- Ensefalopati
 - İnflamasyonun eşlik etmediği diffüz serebral disfonksiyon
 - Toksinler (alkol, illegal ilaçlar)
 - Metabolik disfonksiyon (hipoksi, hipo/hiperglisemi, elektrolit bzk)
- Otoimmün süreçler (ADEM)

Ateş

Baş ağrısı

Bilinç bulanıklığı

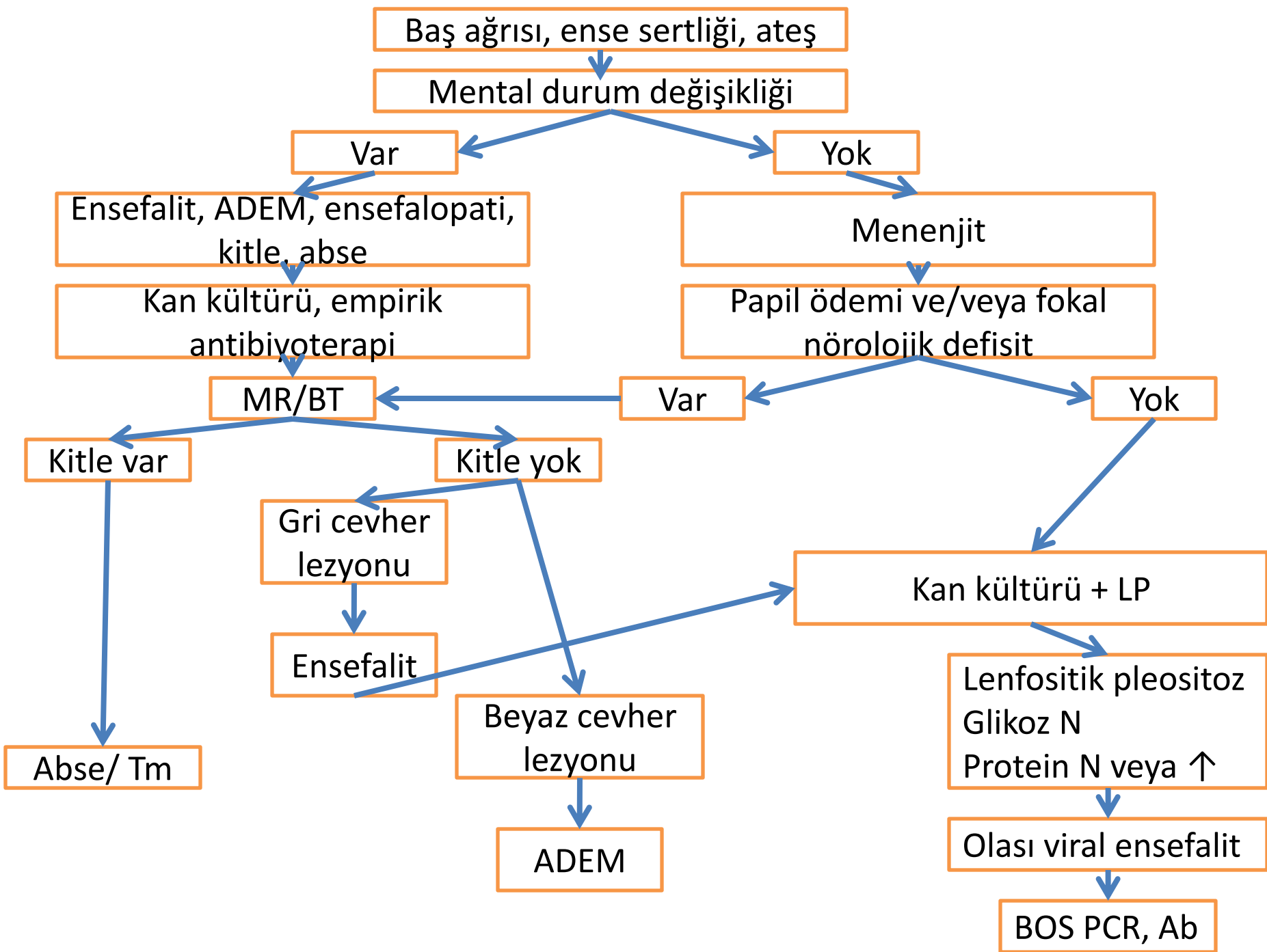
BOS pleositozu



Ensefalit?

Fokal nörolojik bulgular

Hemiparezi, afazi, ataksi, kraniyel sinir tutulumu, myoklonus, nöbet



LP öncesi MR

- İmmunsupresyon
- Bilinen SSS hast veya nöbet öyküsü
- Bilinç değişikliği
- Fokal nörolojik defisit
- KİBAS

- BOS incelemesinde PNL hakimiyeti varsa, BNV veya kene kaynaklı ensefalit?
- İlk basamak tanısal testler
 - BOS HSV-DNA, VZV-DNA, Enterovirus, BNV-Ab
 - İmmün supresyon varsa,
 - CMV-DNA, HHV-6, JC virus
 - HIV, EBV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*

BOS

- Kriptokok Ag
- ARB, Tbc kültür
- Fungal kültür
- VDRL, TPHA
- Riketsiyoz, Erlihyoz, Anaplazmoz açısından PCR
- Histoplazma AG
- *Borrelia burgdorferi* ELISA ve WB

Kan

- Anti-HIV, HIV-RNA
- EBV VCA IgM/IgG, EA, EBNA
- Mycoplazma, sifiliz
- Borrelyoz, Riketsiyoz, Erlihyoz, Anaplazmoz
- Kriptokok Ag

Ensefalit? Ensefalopati?

	Ensefalit	Ensefalopati
Klinik özellikler		
Ateş	Sık	Nadir
Baş ağrısı	Sık	Nadir
Mental değişiklik	Dalgalanmalar	Giderek bozulur
Fokal nörolojik bulgu	Sık	Nadir
Nöbet	Sık	Nadir
Nöbet tipi	Jeneralize/fokal	Jeneralize
Laboratuvar özellikler		
Tam kan sayımı	Lökositoz sık	Lökositoz nadir
BOS	Pleositoz sık	Pleositoz nadir
EEG	Diffüz yavaşlama, nadiren fokal lezyon	Diffüz yavaşlama
MR	Fokal anormallikler	Fokal anormallik yok

Antikor aracılı otoimmün ensefalit

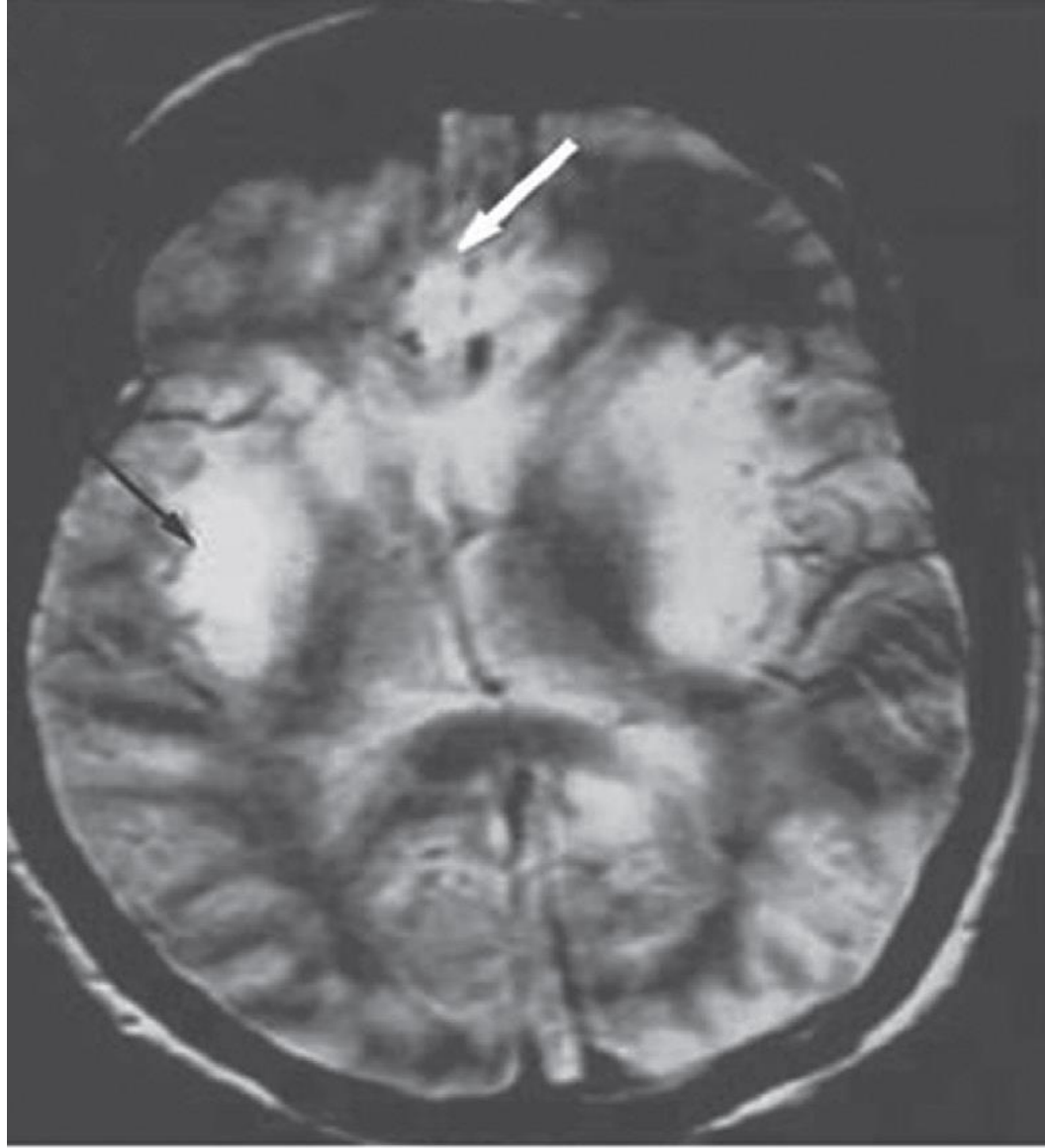
- Prodromal bulgularla başlar
- Anksiyete, uykusuzluk, delüzyon, paranoya
- Kısa dönem hafıza kaybı
- BOS, MR ve EEG bulguları benzer
- Serum ve BOS'ta otoimmün antikorların gösterilmesi esas

ADEM

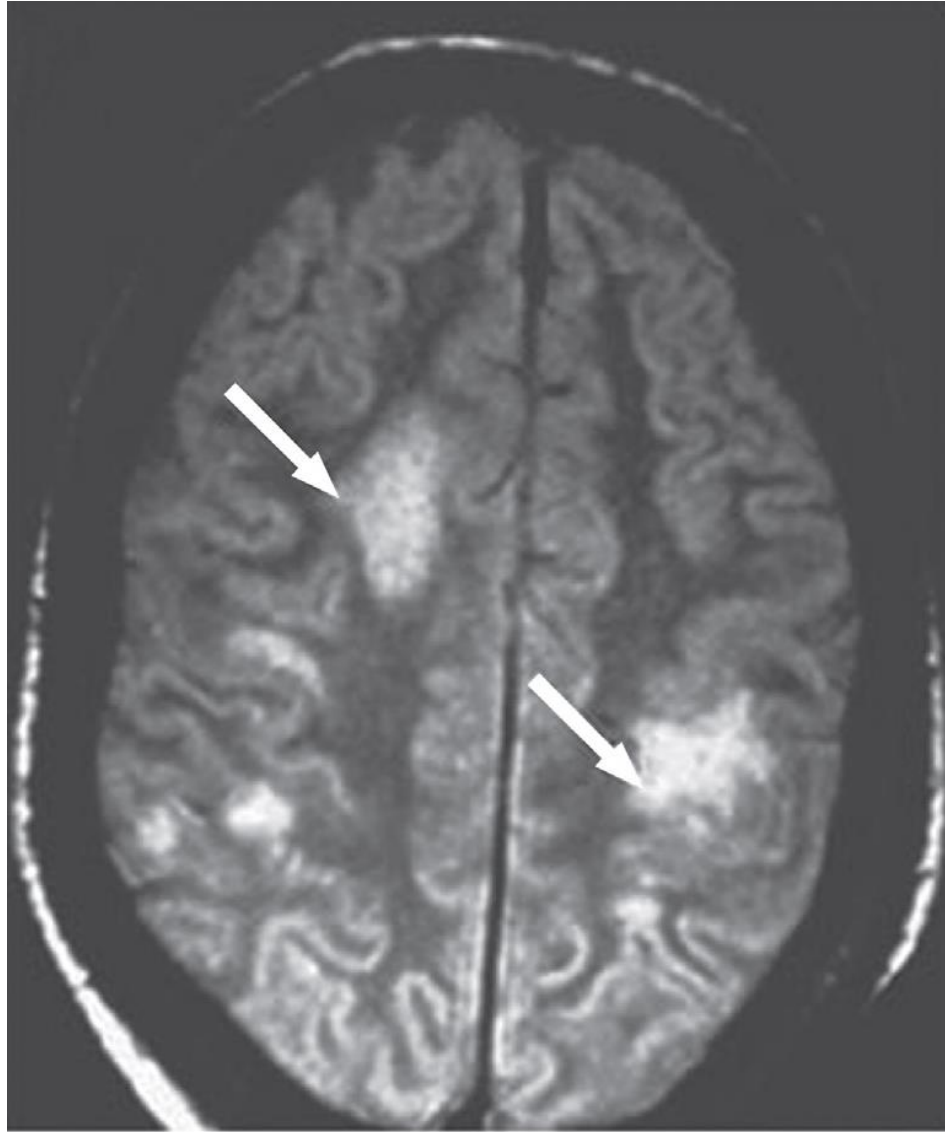
- Aşılama veya enfeksiyondan 1-4 hafta sonra oluşan demiyelinizasyon
- Prodromal dönem olabilir
- Ateş, lökositoz beklenmez
- Görme kaybı olabilir
- MR bulgusu: Fokal beyaz cevher hiperintensite alanları

Görüntüleme (MR)

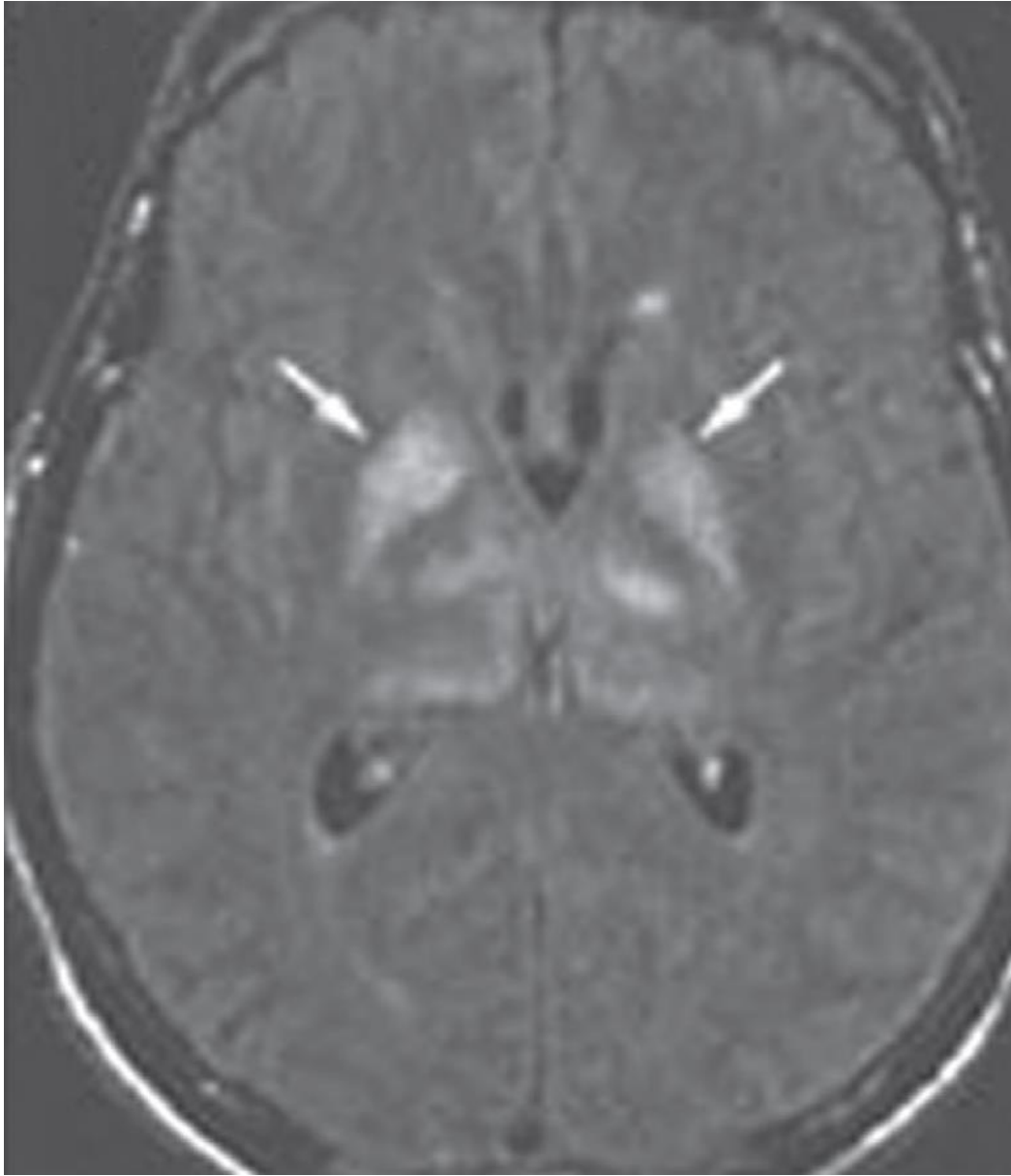
- T2 ve FLAIR sekansları
 - Temporal lob ve limbik tutulum
 - HSV, HHV-6
 - Subependimal genişleme
 - CMV
 - Multifokal hemorajik infarktlar, demiyelinizan lezyonlar
 - VZV
 - Meninkslerde genişleme
 - BNV
 - Orta beyin, pons, medulla tutulumu
 - Enterovirüs 71



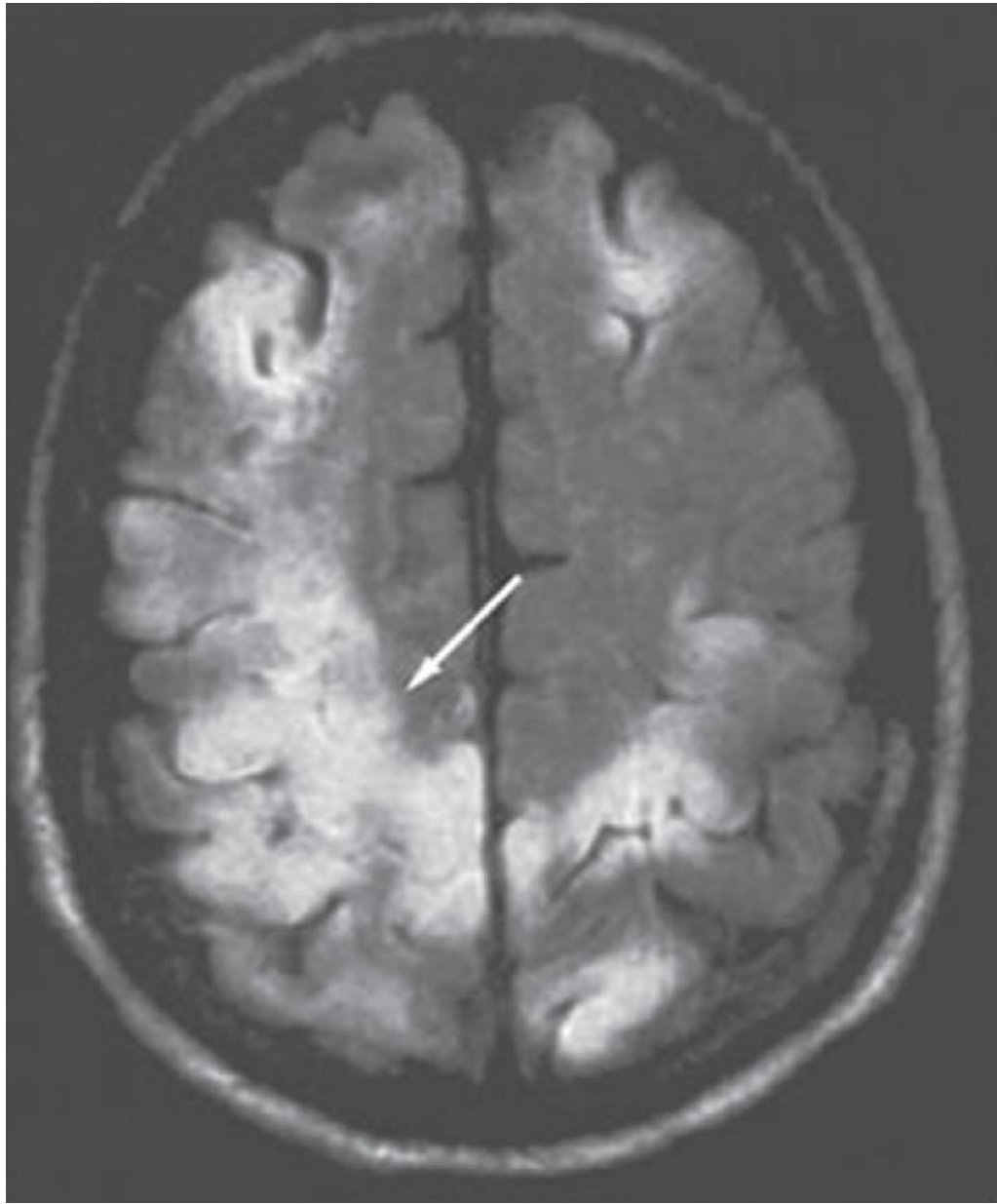
Bilateral temporal loblarda T2 ağırlıklı incelemede sinyal artışı (HSV-1)



Her iki hemisferde vaskülopatiye sekonder multipl infarkt alanları (VZV)



FLAIR sekansda bazal ganglionlar düzeyinde sinyal artışı (BNV)



FLAIR sekansta sağda daha belirgin, çift taraflı sinyal artışı (Enterovirüs)

Moleküler yöntemler ve Ab çalışmaları

BOS

- HSV-PCR

- Sensitivite %98, spesifite %94
- İlk 72 saatte (maks. 7 gün)
- Düzey ve prognoz arasında net bir korelasyon yok

Tyler KL.. 2004;11(suppl 2):57A-64A.

Lakeman FD. *J Infect Dis.* 1995;171:857-863.

- VZV-PCR

- Sensitivite %30, spesifite %95
- (-) sonuçlarda, IgM ve BOS/serum IgG oranı

Nagel MA, et al. *Neurology.* 2007;68:1069-1073.

- EBV-PCR
 - Latent enfeksiyonda BOS MNH nedeniyle yanlış (+)
 - Klinik uyumlu hastada anlamlı

- JC-PCR
 - Sensitivite %50-80, spesifite %95
 - Viral yükü klinik gidiş arasında negatif korelasyon
 - Yaşam boyu seropozitivite-serum Ab değeri?
 - BOS Ab (2-3 hafta sonra)
 - Sensitivite %80, spesifite %97

- BNV-PCR

- Sensitivite %52-70

- İmmnunsuprese hastada Ab üretiminden önce tanı koydurabilir

- IgM saptanması daha sensitif

- Semptomların başlamasından 1 hafta sonra

- Uzun süre saptanabilir (1-2 yıl)

Kapoor H, et al. *J Clin Virol.* 2004;31:289-291.

Brenner W, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36: 369-370.

- Dang ateşi, Venezuela at ensefaliti, Toscana virus

- Yüksek düzey viremi olduğundan BOS ve serum PCR sensitivitesi yüksek

EEG

- En sık bulgu, jeneralize yavaşlama

Solomon T, et al. *Pract Neurol.* 2007;7:288-305.

- HSV ensefalitinde temporal lob anormalliği

Domingues RB, et al. *Clin Infect Dis.* 1997;25: 86-91.

Diğer tanı çalışmaları

- GIS örneğinden PCR
 - Enteroviral etkenler
- Solunum yolu örneğinden PCR
 - Adenovirüs, İnfluenza
- Vezikül sıvısından PCR
 - VZV, HSV, enterovirüs

Olgu yönetimi

- Klinik durum hızlı değişir
 - Yoğun bakımda yakın takip
- Arbovirüs ve HSV etkenlerinde izolasyon gerekmez
- Sebep bilinmiyor
 - Solunum yolu izolasyonu
 - Temas izolasyonu

- KIBAS
 - Kortikosteroid

Kamei S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:1544-1549.

- Nöbet
 - Lorazepam, diazepam

CASG çalışması (Collaborative Antiviral Study Group)

- Biyopsiyle kanıtlanmış HSV ensefalitlerinde
- BOS lökosit sayısı
 - Ortalama 130 hc/mm³
 - %68 hastada 50-500 hc/mm³

Whitley RJ, et al. *JAMA*. 1982;247:317-320.

- BNV ensefaliti serisinde
 - Ortalama BOS lökositleri 227 hc/mm³

Tyler KL, et al. *Neurology*. 2006;66:361-365.

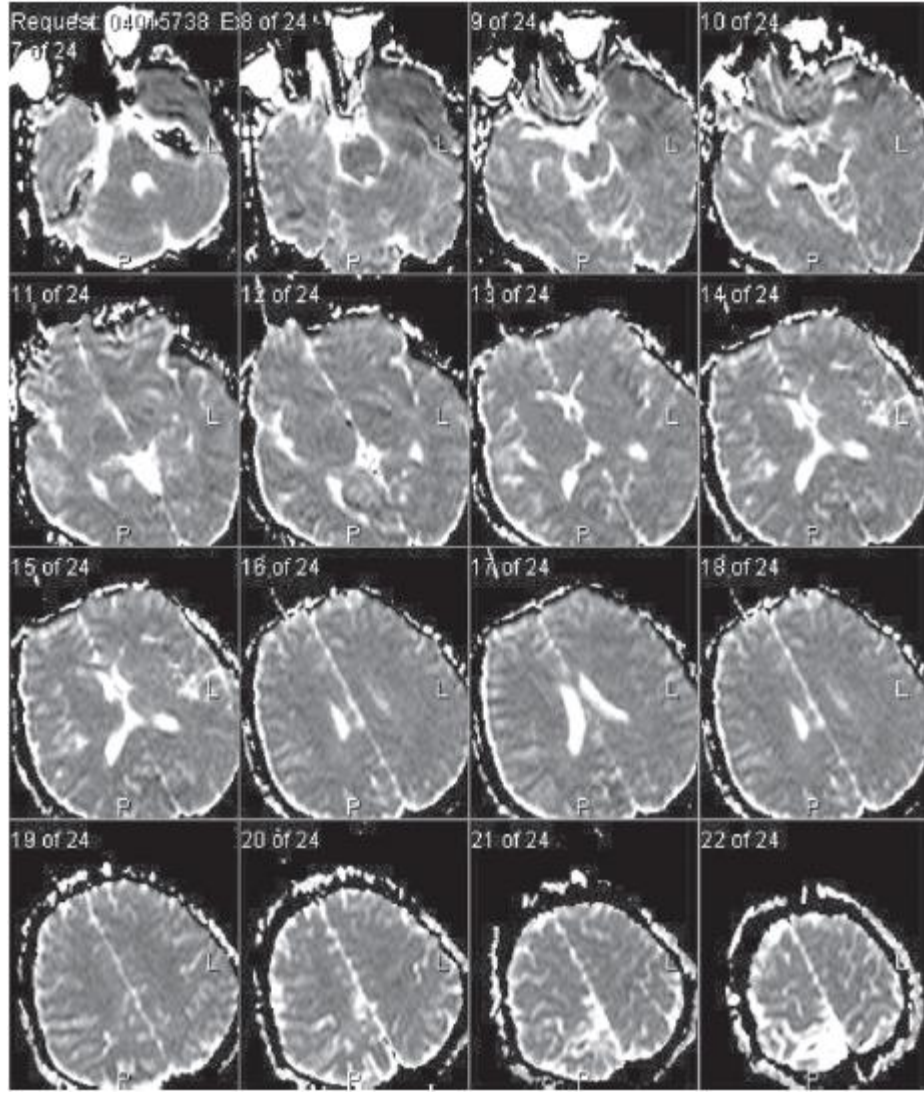
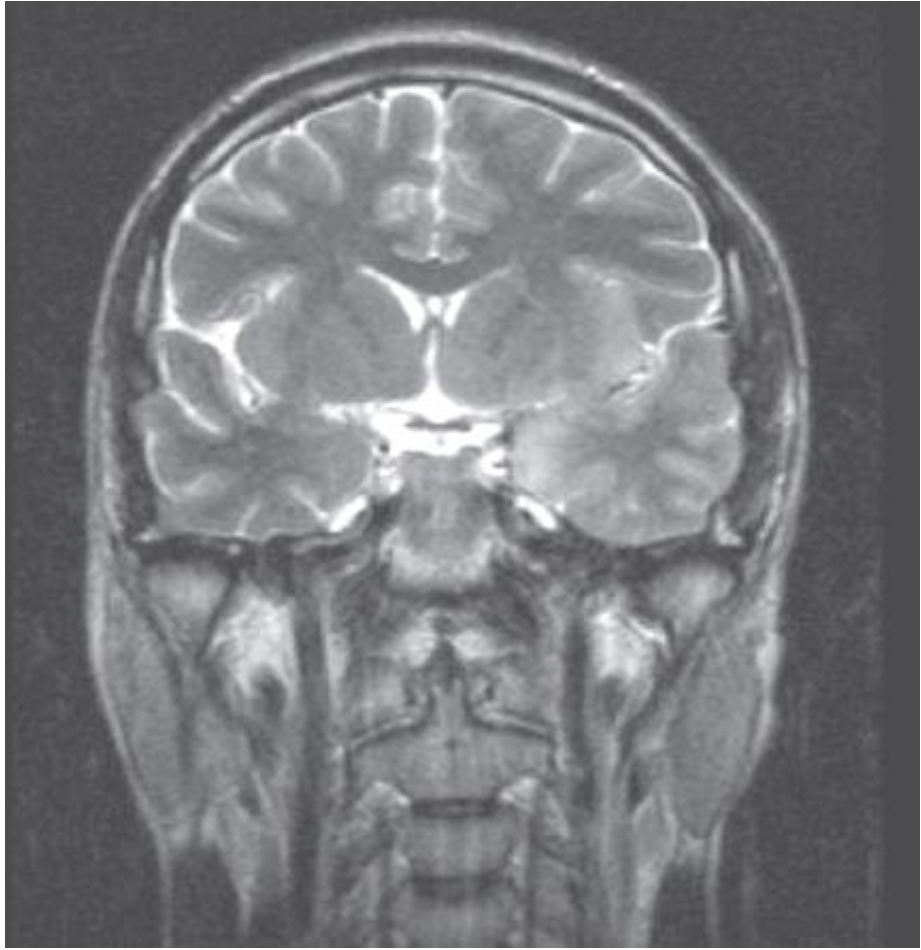
**OLGU SUNUMU: BEYİN OMURİLİK SIVISI BULGULARI NORMAL OLAN
İKİ HERPES ENSEFALİTİ OLGUSU**

**CASE REPORT: TWO CASES OF HERPES ENCEPHALITIS WITH NORMAL
CEREBROSPINAL FLUID FINDINGS**

***Vildan AVKAN OĞUZ**, *Nur YAPAR**, *Nurbanu SEZAK**
*Sema ALP ÇAVUŞ**, *Ziya KURUÜZÜM**, *Arzu SAYINER***
*Emel ADA****, *Nedim ÇAKIR**, *Ayşe YÜCE****

Olgu 1

- Ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı
- 23 y, erkek
- Kooperasyonu ve oryantasyonu kısıtlı
- Ense sertliği (+), Babinski (+), ateş 39,1°C
- BOS;
 - Hücre yok
 - Glikoz 72 mg/dl (EKŞ: 113 mg/dl)
 - Protein 34 mg/dl



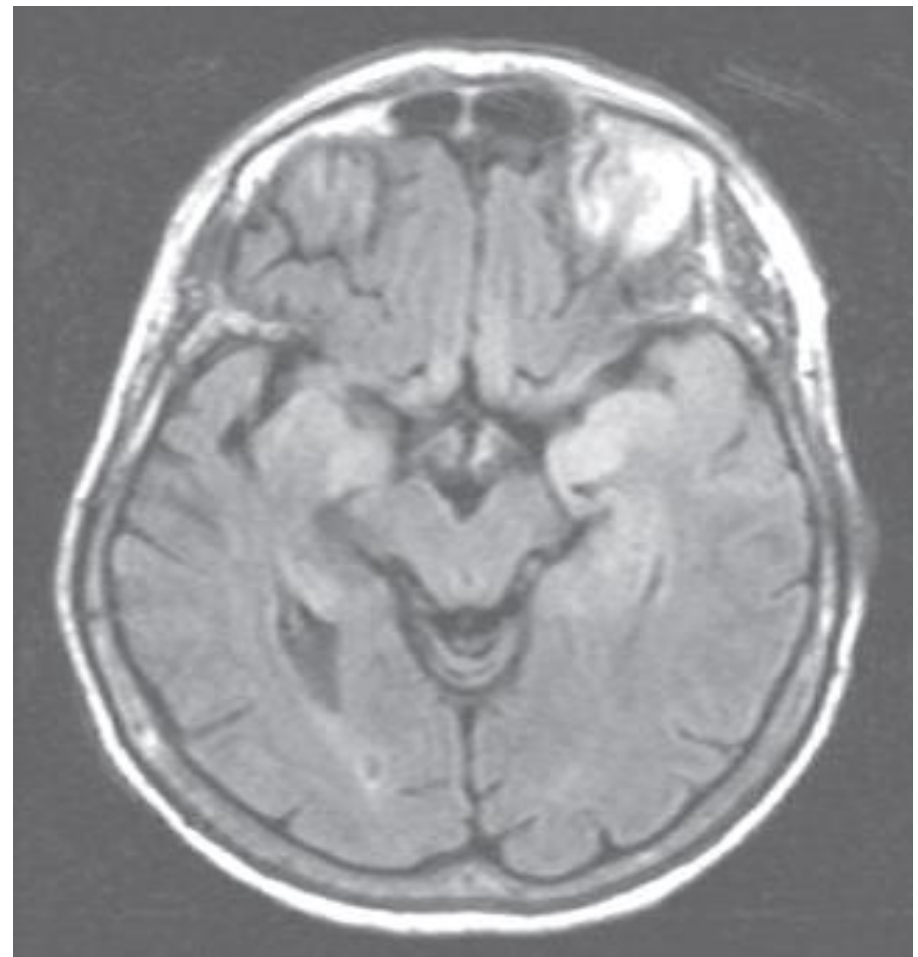
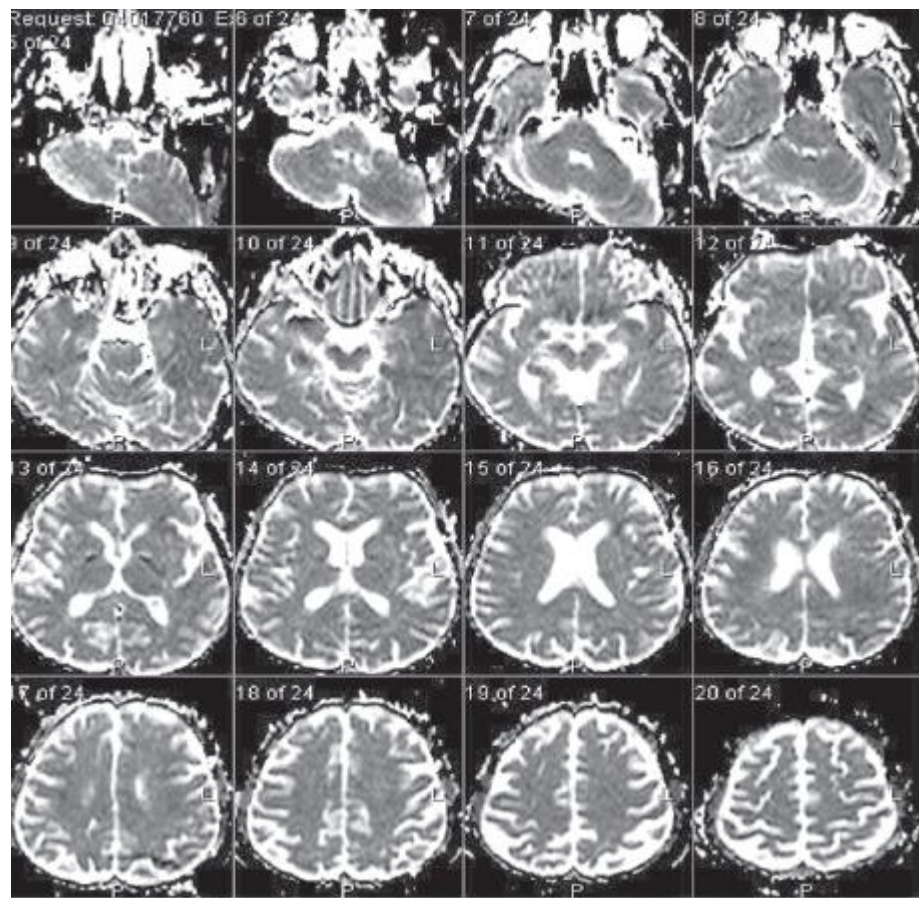
Sol temporal lob, insula ve fornikte sinyal değişikliği

- BOS HSV-PCR (+)
- Asiklovir tedavisiyle sekelli iyileşme
 - Sözel bellekte bozulma
 - Bazı kişileri tanıyamama

Olgu 2

- Ateş, halsizlik, bulantı, kusma, boğaz ağrısı, bilinç kaybı
- 75 y, kadın
- Dezoryante, MİK (-), fokal nörolojik bozukluk yok
- TA 180/75 mmHg, ateş 37,6°C
- BBT normal
- BOS;
 - Hücre yok
 - Glikoz 79 mg/dl (EKŞ: 130 mg/dl)
 - Protein 40 mg/dl

- Hipertansif ensefalopati?-yatış ve izlem
- Bilinç bulanıklığında artış
- 48. saatte LP- olağan
- GKS: 9 – yoğun bakıma nakil
- MR: Çift taraflı temporal lob tutulumu
- BOS HSV-PCR (+)
- Asiklovir tedavisi tamamlandı
- Nozokomiyal enfeksiyon nedeniyle eksitus



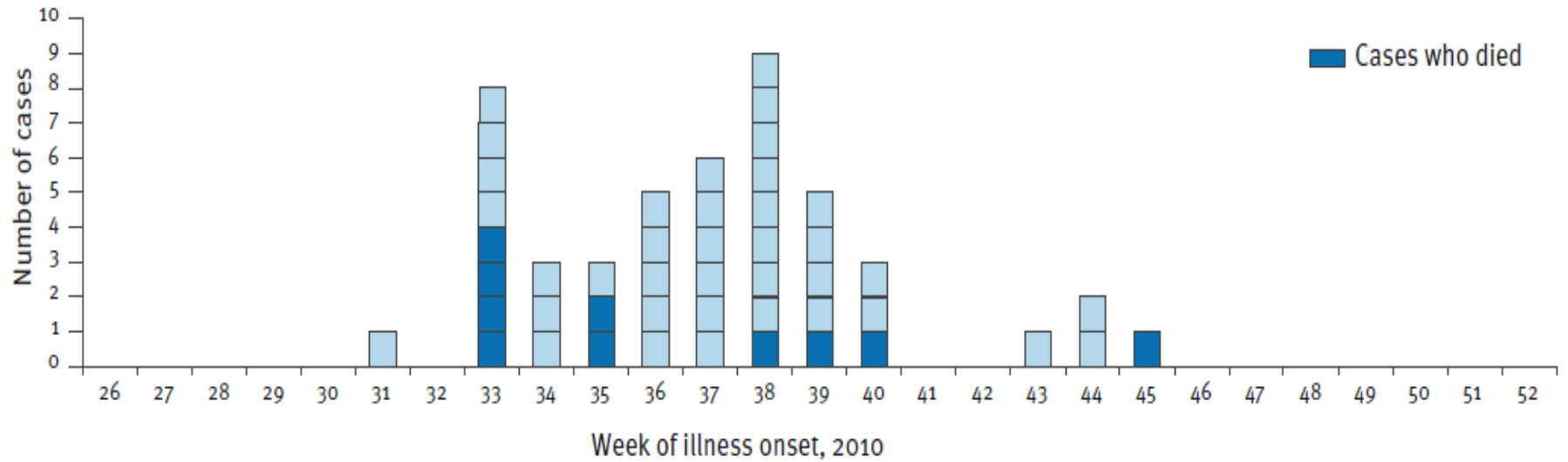
Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011

H Kalaycıoğlu (h.kalaycıoğlu@hotmail.com)¹, G Korukluoğlu¹, A Özkul², O Oncul¹, S Tosun³, O Karabay⁴, A Gozalan¹, Y Uyar¹, D Y Çağlayık¹, G Atasoylu⁵, A B Altas¹, S Yolbakan¹, T N Özden⁵, F Bayrakdar¹, N Sezak³, T S Pelitli⁶, Z Ö Kurtcebe⁶, E Aydın⁶, M Ertek¹

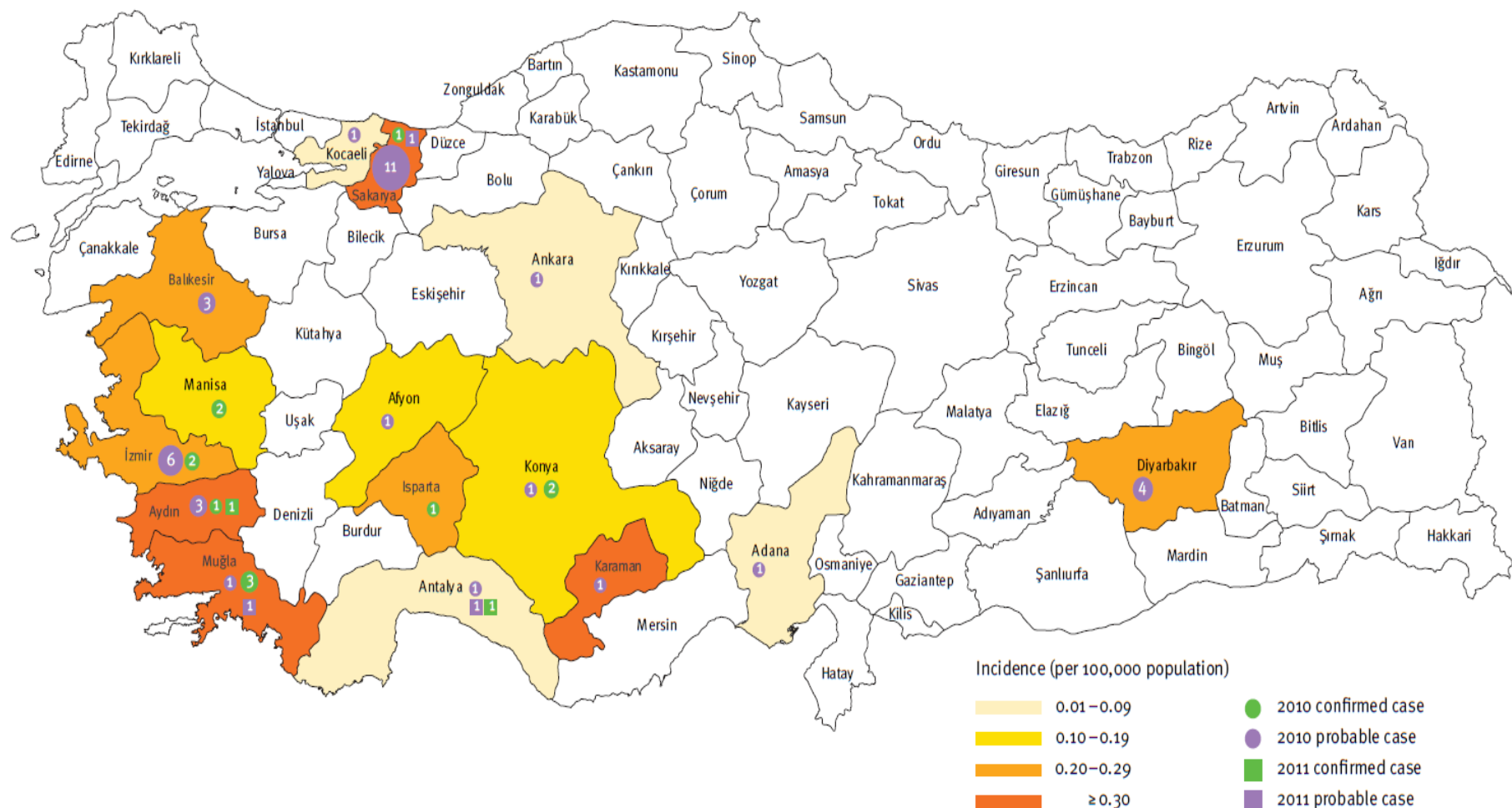
- 47 olgu
 - 35 olası
 - 12 konfirme
- İnsidans 0,19/100.000
- 40 olguda nöroinvaziv tutulum
- Ortalama yaş 58 (4-86)
- 10 hasta mortal
 - Fatalite %21

- İlk 12 olası olgu Manisa'da
- 3'ü konfirme
- Türkiye'de kanıtlanmış ilk akut insan olguları

Reported cases of West Nile virus infections by onset of illness, Turkey, 28 June–31 December 2010 (n=47)



Number of West Nile virus cases in 2010 (n=47) and 2011 (n=5) and incidence in 2010 according to province of residence in Turkey, 2010–2011



ARKADAŞLAR ...TIPTA
DAHA ÖNCE RASTLAMADIĞIMIZ
BİR VAKAYLA KARŞI
KARŞIYAYIZ ...



BURNUM
AKIYO ...

HSV-1, HSV-2

- En sık sporadik ensefalit etkeni
- SSS invazyonunun kesin mekanizması?
 - Olfaktör sinir
- Apoptozun tetiklenmesiyle nöron kaybı

Sabri F, et al. J Neuroimmunol. 2006;171:171-176.

- BOS eritrositlerindeki hem degradasyonu ile PCR inhibisyonu
- Tedaviye steroid eklemenin yararı?

VZV

- 1-9 yaşta sık
- Primer enfeksiyon
 - Akut serebellar ataksi
 - 1/400, >15 yaş
 - Direk invazyon veya immun-aracılı
 - Tam iyileşme

Shiihara T, et al., *Brain Dev.* 2007;29:254-256.

- Myelit
 - İmmun durum kliniği belirler

Devinsky O, et al. *Brain.* 1991;114(pt 3):1181-1196.

- ADEM (1/2500)

Steiner I, et al. *Lancet Neurol.* 2007;6:1015-1028.

- Yaşlı hastada büyük damar vaskülopatisi
 - Mortalite %25 (111)

- Hastalık ciddiyeti viral yükü korele

Aberle SW, et al. *Med Microbiol Immunol.* 2005;194:7-12.

- Tedavi
 - Asiklovir B III
 - Gansiklovir C III (alternatif)
 - Steroid C III

Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. *Clin Infect Dis.* 2008;47: 303-327.

CMV

- Solid organ alıcısı
- HIV (+) hastada CD4 <50 hc/mm³
- Nörolojik semptomu olan HIV (+) hastalarda ortalama yaşam süresi
 - BOS CMV-DNA (+)...50 gün
 - BOS CMV-DNA (-)...205 gün

Gozlan J, et al *AIDS*. 1995;9:253-260.

- Gansiklovir + Foskarnet B III

Tunkel AR, et al. *Clin Infect Dis*. 2008;47: 303-327.

HHV-6

- Allojenik kemik iliği alıcıları
- Limbik tutulum
- Kısa dönem hafıza kaybı, uykusuzluk, nöbet

Zerr DM. *J Clin Virol.* 2006;37(suppl 1):S52-S56.

- Gansiklovir + Foskarnet BIII

Tunkel AR, et al. *Clin Infect Dis.* 2008;47: 303-327.

Herpesvirüs B

- Bulaş yerinde vezikül
- Grip benzeri tablo
- Diplopi, ataksi, hiperestezi, ajitasyon, asendan paralizi
- Vezikül sıvısı kültürü (Biyogüvenlik seviyesi 4)
- Serokonversiyon
- Temas sonrası korunma
 - Valasiklovir
- Gansiklovir

Huff JL, Barry PA. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:246-250.

Cohen JI, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35: 1191-1203.

Arbovirüsler

- Togaviridae
 - Flaviviridae
 - Bunyaviridae
 - Reoviridae
-
- Giriş yerinden lokal lenf nodlarına
 - Primer viremi sonrasında SSS yayılımı
 - Apoptoz patogenezinde önemli

BNV

- 2003-2012 yıllarındaki salgın, batı yarımküredeki en büyük nöroinvaziv viral epidemi
- Culex cinsi sivrisinekler
- Olguların <math><1\%</math>inde SSS tutulumu
- Etkinliği kanıtlanmış özgün tedavisi yok
- IVIG ve IFN α
- İnsan monoklonal AB ile faz I/II çalışma

St. Louis ensefaliti

- Kuzey Amerika
- Culex cinsi sivrisinekler
- Maruz kalanların 1/300'ünde semptomatik enfeksiyon
- Serum veya BOS'ta Ab saptanması
- Tedavi
 - IFN α 2 CIII

Davis LE, et al. *Neurol Clin.* 2008;26:727-757.

Cohen JI, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35: 1191-1203.

Doğu at ensefaliti

- Karayipler ve ABD'nin dođusu
- Kuşlar primer rezervuar
- Culex ve Aedes cinsi sivrisinekler
- Maruz kalanların 1/30'unda semptomatik enfeksiyon
- Uzun prodrom, iyi prognoz
- Destek tedavi

Batı at ensefaliti

- ABD ve Kanada'nın batısı, Arjantin
- Doğu at ensefalitine göre daha hafif formda

Venezuela at ensefaliti

- Meksika, Teksas

Kalifornia ensefalit grubu

- Kalifornia ensefalit v., La Crosse v
- Tahyna v (Rusya)

Japon ensefalit virüsü

- Asya-Pasifik, Avustralya
- Kırsalda endemik
- Çocuklarda seroprevalans %100
- Endemik bölgeye seyahat riskli
- Fokal nöbet
- Aşı ile korunmak mümkün

Poliovirüs

- Picornaviridae
- Flask paralizi
- BOS-PCR
- Destek tedavi

Enterovirüs 71

- Diğer enterovirüslerden daha ciddi klinik
- Tedavide plekonaril

