



Ensefalit Tanılı Hastalarda Ampirik Asiklovir Kullanımında Akut Böbrek Yetmezliği Gelişimi ve Mortalite ile ilişkisi

Münevver Ece Güven¹, Ülgen Yalaz Tekan², Tuba Cerrahoğlu Şirin², Dilek Necioğlu Örken³

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

3 Şişli Memorial Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş: 21.12.2023; Revizyon: 02.09.2024; Kabul Tarihi: 02.09.2024

Öz

Giriş ve Amaç: Herpes simpleks virüs ensefaliti (HSVE), enfeksiyöz ensefalitlerin en yaygın nedeni olup, tanı ve tedavide gecikme kötü prognozla ilişkilidir. İntravenöz (IV) asiklovir kullanımına bağlı gelişebilecek renal toksisite tedavi kararı verilirken akılda tutulmalıdır. Bu çalışmada, IV asiklovir tedavisi alan hastalarda akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimi üzerine etki eden faktörlerin incelenmesi ve ABY gelişiminin mortalite üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hastanemize akut konfüzyonel durum nedeniyle başvuran ve viral ensefalit ön tanısı ile ampirik IV asiklovir tedavisi başlanan hastaların demografik ve klinik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların nörolojik muayene, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) ve elektroensefalografi bulguları ile asiklovir tedavi süreleri kaydedildi. Tanıda, Uluslararası Ensefalit Konsorsiyum Kriterleri baz alındı. ABY, 48 saat içinde serum kreatininde ≥ 50 ya da >0.3 mg/dl artış olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 29 hastanın 16'sı (%55) erkek ve ortanca (min-maks) yaş 58 (20-89) idi. Tüm hastalar değişen sürelerde (min-maks= 3-21 gün), ortalama 11 ± 6 gün IV asiklovir tedavisi aldı. Bu hastaların %20,7'sinde MRG ve/veya BOS bulgularıyla viral ensefalit tanısı kesinleştirildi. On bir hastada (%37,9) yatışının bir döneminde ABY gelişti. Hipertansiyon mevcudiyetinin ABY gelişimini arttırdığı görüldü ($p=0,01$). ABY gelişen hastaların asiklovir tedavi süresi gelişmeyenlerden kısaydı ($p<0,05$). İki hasta kardiyak nedenlerle kaybedilirken, ABY gelişen hastaların %90'ında asiklovir doz ayarı ve hidrasyon ile böbrek fonksiyonlarının normale döndüğü görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız ampirik olarak uygulanan IV asiklovir tedavisinin, ABY gelişiminden bağımsız olarak güvenli olduğunu göstermiş olup klinik şüphe halinde ensefalit tedavisine hızla başlanması gerektiği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Ensefalit, Akut Böbrek Yetmezliği, Asiklovir, MRG

DOI: 10.5798/dicletip.1552599

Yazışma Adresi / Correspondence: Münevver Ece Güven, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Algoloji Kliniği, Gen. Dr. Tevfik Sağlam Cd No:1, 06010 Keçiören/Ankara, Türkiye

The Relationship Between the Development of Acute Renal Failure and Mortality in Empirical Acyclovir Use in Patients Diagnosed with Encephalitis

Abstract

Introduction: Herpes simplex virus encephalitis (HSVE) is the most common cause of infectious encephalitis, and delay in diagnosis and treatment is associated with poor prognosis. Risk of renal toxicity associated with the use of intravenous (IV) acyclovir may affect the treatment decision. Our aim was to examine the factors affecting the development of acute kidney injury (AKI) in patients receiving IV acyclovir therapy and investigate the effect of AKI development on mortality.

Methods: Demographic and clinical data of patients who admitted to our hospital with acute confusional state and started to receive empirical IV acyclovir treatment with a preliminary diagnosis of viral encephalitis were retrospectively analyzed. The patients' neurological examination, cranial magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) and electroencephalography (EEG) findings and acyclovir treatment durations were recorded. Diagnosis was based on International Encephalitis Consortium Criteria. AKI was defined as an increase of $\geq 50\%$ or >0.3 mg/dL in serum creatinine within 48 hours.

Results: Of 29 patients who met the inclusion criteria, 16 (55%) were male and the median (min-max) age was 58 (20-89). All patients received IV acyclovir treatment for a mean duration of 11 ± 6 days. AKI developed in 11 patients (37.9%) during the period of hospitalization. Presence of hypertension increased the development of AKI ($p=0.01$). Duration of acyclovir treatment in patients with AKI was shorter than those who did not ($p<0.05$). While two patients died due to cardiac reasons, 90% of the patients with AKI recovered with acyclovir dose adjustment and hydration.

Discussion and Conclusion: Empirically administered IV acyclovir therapy is safe regardless of the development of AKI and our results supports the view that encephalitis treatment should be started rapidly in case of clinical suspicion.

Keywords: acute kidney injury, acyclovir, encephalitis, MRI.

GİRİŞ

Ensefalit, beyin parankiminde inflamasyon anlamına gelir ve tarihsel olarak enfeksiyon ile eş anlamlı olarak kullanılsa da günümüzde para-enfeksiyöz ve post-enfeksiyöz ensefalitlerin yanı sıra non-enfeksiyöz ensefalitlerin de olduğu bilinmektedir¹. Bu çeşitli etiyolojik faktörler arasında viral ensefalitler akut ensefalitin en sık görülen nedeni olup, Herpes simpleks virüsü (HSV) ve Varisella zoster virüsü (VZV) en sık tespit edilen iki sporadik ensefalit nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır².

HSV ensefaliti (HSVE), enfeksiyöz ensefalitlerin en yaygın nedeni olup²⁻⁴, mortalite riski yüksek ve hayatta kalanlarda özürlülüğe yol açabilen ciddi bir hastalıktır⁵. İntravenöz (IV) asiklovir, HSVE tedavisi için lisanslı sentetik bir guanin nükleozid analogu antiviral ajan olup mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir⁶. Hastaneye yatırılmış hastalarda bile,

doğrulayıcı testlerin sonuçlanması zaman alabildiğinden HSVE' nin kesin tanısı gecikebilmektedir. Tedavide gecikmenin sekel olasılığında artış ve kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmekte, yapılan çalışmalarda klinik şüphe varlığında asiklovirin ampirik olarak başlanması gerektiği vurgulanmaktadır^{7,8}. Asiklovir nispeten güvenli olmasına rağmen, özellikle IV tedavide görülen kristalüriye ikincil böbrek yetmezliği ve obstrüktif nefropati en sık ve en önemli yan etkileri arasındadır^{5,7}. HSVE tanısı kesinleşmeden ampirik asiklovir uygulaması, bahsi geçen olası yan etkiler nedeniyle klinisyenler arasında tereddüte yol açabilen bir durumdur.

Bu çalışmada, viral ensefalit şüphesi ile ampirik olarak asiklovir başladığımız hastaların klinik özellikleri ve tedavi yönetiminin, ilgili literatür eşliğinde tartışılması, tedaviye bağlı akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişimine etki eden

faktörlerin belirlenmesi ve ABY gelişiminin mortalite üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada, hastanemiz nöroloji kliniğinde viral ensefalit ön tanısıyla yatan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 14/05/2019, Karar no: 2394). Çalışma gerçekleştirilmeden önce hastaların kendilerinden veya birinci derece yakınlarından onam alınmıştır.

OLGULAR

1 Ocak 2017 –1 Aralık 2018 tarihleri arasında, nöroloji kliniğine akut konfüzyonel durum nedeniyle yatırılmış hastaların dosyaları incelendi. Çalışmaya 1) Viral ensefalit ön tanısıyla ampirik IV asiklovir tedavisi başlanmış, 2) 18 yaşından büyük, 3) Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60(ml/min/1.732) ve üzerinde olan hastalar dahil edildi. 1) Altta yatan sistemik enfeksiyon, metabolik bozukluk, serebrovasküler hastalıklar, intrakranial kitle ya da intoksikasyona sekonder ensefalopati düşünülen, 2) Antiviral tedavi uygulanmayan 3) Diabetes mellitus (DM) ve Hipertansiyona (HT) sekonder nefropati gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tanıda 2013 yılında yayımlanan Uluslararası Ensefalit Konsorsiyum Kriterleri baz alındı⁴.

Tanı ve Tedavi Protokolü

Acil servise mental durum değişikliğiyle başvuran tüm hastalar, belirlenmiş bir protokol çerçevesinde nöroloji kliniği tarafından değerlendirilmiştir. Kapsamlı anamnez ve nörolojik muayenenin ardından, viral ensefalit düşünülen her hastaya kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve başvurunun ilk 6 saat içerisinde beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi (hücre sayısı, biyokimya, seroloji) yapıldı. BOS bakışı alanında yetkin nöroloji uzmanları tarafından değerlendirildi. Hastaların ilk başvuru anında değerlendirilen

bilinç durumu; 1) Açık 2) Letarji veya stupor 3) Koma olarak, oryantasyonu; konfüzyon durumu ile değerlendirildi. Nöbet semiyolojisi 1) Fokal 2) Bilateral tonik klonik 3) Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik olarak kaydedildi. Çalışmaya dahil olan tüm hastalarda başvurunun ilk 24 saati içinde EEG kaydı alındı.

Ateş yüksekliği, nöbetle prezentasyon, fokal nörolojik bulgu varlığı, görüntülemeye beyin parankiminde ensefalit ile uyumlu tutulum varlığı, BOS hücre sayısında artış ve EEG anormallığı; viral ensefalit için anlamlı bulgular olarak değerlendirildi ve bu hastalara ilk 6 saat içerisinde 30 mg/kg IV asiklovir tedavisi başlandı. BOS' ta HSV Tip 1 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif saptanması durumunda tedavinin 14-21 güne tamamlanması hedeflendi. Hastaların günlük kreatinin değerleri ve idrar çıkışı takip edildi. Tedavi süresi ve uygulanacak asiklovir dozu konusunda; klinik yanıt, kontrol EEG bulguları, BOS PCR sonucu ve böbrek fonksiyon testleri birlikte değerlendirilerek, her hasta için bireysel olarak karar verildi. ABY, 48 saat içinde serum kreatininde ≥ 50 ya da $>0,3$ mg/dl artış olarak tanımlandı. Sonlanım hastane mortalitesi üzerinden değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli verilerin normallik analizinde Shapiro Wilk testi kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılmadığı için ortanca (Minimum-maksimum) olarak, kategorik veriler ise frekans (%) şeklinde gösterildi. Sürekli verilerde iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi, uygunluğu karşılamadığı durumda ise Fisher's Exact testi kullanıldı. Tüm testler çift yönlü idi ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda dahil edilme kriterlerini karşılayan 29 hastanın 16'sı (%55) erkekti. Ortanca (min-maks) yaş 58 (20-89) idi.

Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıkları Tablo I' de ve klinik özellikleri Tablo II' de özetlenmiştir. Hastaların EEG bulguları Tablo III' te gösterildi.

Tablo I: Demografik özellikler

Yaş Ortanca(min-maks)	58 (20-89)
Cinsiyet n(%)	
Kadın	13 (%44,8)
Erkek	16 (%55,2)
Hipertansiyon n(%)	
Var	10 (%34,5)
Yok	19 (%65,5)
Diabetes Mellitus n(%)	
Var	10 (%34,5)
Yok	19 (%65,5)
Bilinen Nörodejeneratif hastalık n(%)	
Var	4 (%13,8)
Yok	25 (%86,2)

Tablo II: Başvuru sırasında hastaların klinik bulgu ve özellikleri

Semiyoloji	n(%)
Bilinç	
Açık	17 (%58,6)
Letarji veya stupor	9 (%31)
Koma	3 (%10,4)
Ense sertliği	
Var	5 (%17,2)
Yok	24 (%82,8)
Halüsinasyon ve davranış değişikliği	
Var	13 (%44,8)
Yok	16 (%55,2)
Ateş(>37,5°C)	
Var	6 (%20,7)
Yok	23 (%79,3)
Parezi	
Var	1 (%3,4)
Yok	28 (%96,6)
Baş ağrısı	
Var	8 (%27,6)
Yok	21 (%72,4)
Nöbet	
Var	12 (%41,4)
Fokal	2(%6,9)
Bilateral tonik klonik	9(%31)
Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik	1(%3,4)
Yok	17 (%58,6)
Konfüzyon	
Var	22 (%75,9)
Yok	4 (%13,8)
İletişim kurulamadı	3 (%10,3)
Öncesinde enfeksiyon	
Var	9 (%31)
Yok	20 (%69)

Tablo III: EEG özellikleri

	n (%)
Normal	5 (%17,2)
Hafif Yaygın Organizasyon Bozukluğu	8 (%27,6)
Ağır Yaygın Organizasyon Bozukluğu	6 (%20,7)
PLED	4 (%13,8)
BİPLED	1 (%3,4)
Fokal epileptoform aktivite ¹	2 (%6,9)
Unilateral Hemisferik organizasyon bozukluğu	2 (%6,9)
IRDA	1 (%3,4)

PLED: periyodik lateralize epileptiform deşarjlar, BİPLED: bilateral bağımsız periyodik lateralize epileptiform deşarjlar, IRDA: intermittant ritmik delta aktivitesi, ¹diken dalga aktivitesi veya keskin dalga aktivitesi, EEG:elektroensefalografi

BOS incelemesinde 12 (%41,3) hastada lökosit sayısı >10/mm³ idi ve 18 (%62) hastada BOS proteini artmıştı (> 50mg/dl). Toplam üç (%10,3; 2 HSV, 1 VZV) hastada BOS' ta PCR pozitifliği tespit edildi. Kranial MRG' de 3 (%10,3) hastada HSVE ile uyumlu olarak, temporal bölgede T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünüm mevcuttu. Bu hastaların ikisinde BOS PCR pozitif, birinde negatif saptandı. Ayrıca iki hastada diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) karşılığı olmayan kortikal parlama ve yaygın ödem izlendi ve bu iki hastanın da BOS PCR testi negatifti. BOS PCR sonucu pozitif olan bir hastanın kranial MRG'si normal sınırlarda bulundu. Özetle, ampirik olarak IV asiklovir başlanan 29 hastanın 6'sı (%20,7), MRG ve/veya BOS bulgularıyla viral ensefalit tanısı almıştı.

Tüm hastalar değişen sürelerde (3-21 gün), ortalama 11 (±6) gün asiklovir tedavisi aldı. On bir hastada (%37,9) yatışının bir döneminde ABY gelişti. ABY gelişiminin yaş, cinsiyet ve DM varlığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. HT mevcudiyetinin, ABY gelişimini anlamlı olarak arttırdığı görüldü (p=0,01). ABY gelişen hastaların asiklovir tedavi süresi, gelişmeyenlerden anlamlı derecede kısaydı (p<0,05) (Tablo IV).

Tablo IV: ABY Gelişimine etki eden faktörler ve sonlanıma etkisi

Kategoriler	ABY (n)		p
	Var (11)	Yok (18)	
Yaş Ortanca(min-maks)	67 (29-85)	58 (20-89)	0,445 ¹
Cinsiyet n(%)			
Kadın	6 (%54,5)	7 (%38,9)	0,411 ²
Erkek	5 (%45,5)	11 (%61,1)	
Diabetes Mellitus n(%)			
Yok	5 (%45,5)	14 (%77,8)	0,076 ²
Var	6 (%54,5)	4 (%22,2)	
Hipertansiyon n(%)			
Yok	4 (%36,4)	15 (%83,3)	0,010²
Var	7 (%63,6)	3 (%16,7)	
Asiklovir gün Ortanca (min-maks)	8 (3-14)	14 (4-21)	0,027¹
Mortalite n(%)			
Mortalite yok	10 (%90,9)	17 (%94,4)	1,00 ³
Mortalite var	1 (%9,1)	1 (%5,6)	
Viral ensefalit n(%)			
Mortalite yok	2 (%33,3)	4 (%66,6)	
Mortalite var	0	0	

¹Mann-Whitney U test,²Pearson Ki kare test, ³Fisher's Exact test, ABY: akut böbrek yetmezliği

Ön tanıda viral ensefalit düşünülen ancak görüntüleme ve laboratuvar olarak ispatlanamayan 23 hastanın 17'sinde klinik yüksek şüphe nedeniyle tedaviye >7 gün devam edildi. Bu hastaların 9'unda ABY gelişmişti. Diğer laboratuvar destekli olmayan hastaların dördünde, hızlı düzelen nörolojik defisiti ve ensefalit tanısını destekleyen paraklinik verilerin yetersizliği nedeniyle tedavi <5 günde sonlandırıldı; bu hastaların etiyolojisi belirlenemedi. Laboratuvar destekli olmayan ve ABY gelişen kalan iki hastada, etiyolojiyi açıklayan başka bir neden bulunamamasına rağmen, hızlı düzelen nörolojik defisit, BOS' ta HSV PCR negatifliği ve serum kreatininde hızlı yükseliş ve düşük klinik şüphe ile tedavi erken dönemde (<5 gün) kesildi. Bir haftadan uzun süreyle tedavi alan 9 ABY' li hastanın dördünde, PCR negatifliğine rağmen yüksek klinik şüphe nedeniyle asiklovir kesilmeyip doz azaltıldı ancak kreatinin artışının devam etmesi nedeniyle <10 günde asiklovir tedavisi kesildi. Kalan beş hastada tedavi dozunun azaltılmasıyla serum kreatinin değerlerinde düşüş tespit edilmesi üzerine, tedavi 14 güne

tamamlandı. Biri ABY gelişen biri ABY gelişmeyen toplam iki hasta kardiyak nedenlerle ex oldu. ABY gelişen ve hayatta kalan 10 (%90) hastada asiklovir doz ayarı ve hidrasyon ile böbrek fonksiyonlarının normale döndüğü görüldü. Viral ensefalit tanısı alan 6 hastada mortalite gözlenmezken, 1/3' ünde ABY geliştiği görüldü. Bu hastalara ortalama 13 ±6 gün IV asiklovir uygulandı.

TARTIŞMA

Viral ensefalit şüphesiyle interne edilen ve tümü ampirik asiklovir tedavisi alan 29 hastanın 6'sında (%20,7) tanı kranial MRG ve/veya BOS'ta PCR pozitifliği ile doğrulanmıştır. Bulgularımız, ampirik asiklovir tedavisi alan hastalarda %37,9 oranında ABY geliştiğini ortaya koymuştur. Tüm hastalarda geri dönüşlü olan bu komplikasyonun hastane sonlanımı üzerine olumsuz etkisi görülmemiş, ancak ABY varlığının tedavi süresini anlamlı oranda kısalttığı tespit edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda, akut viral ensefalitli hastalarda en sık rastlanan klinik bulgular bilinç değişikliği, konfüzyon, davranış değişikliği, nöbet ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir⁴⁻⁹. Bizim çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak en sık görülen semptomlar sırasıyla konfüzyon (%75), davranış değişikliği (%45), bilinç değişikliği (%41,4; letarji veya stupor %31, koma %10,4) ve nöbet (%41,4; fokal %6,9, bilateral tonik klonik %31, fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik %3,4) idi. Baş ağrısı sıklığının beklenenden düşük oluşu (%27), konfüzyonu olan hastalardan net anamnez alınamaması ile ilişkilendirilmiştir. Viral ensefalitli hastalarda BOS' ta lenfositik pleositoz (%95) ve ılımlı protein artışı gösterilmiştir. Bununla birlikte erken dönemde nötrofil hakimiyeti görülebilmekte ya da beyaz küre sayısı normal sınırlarda olabilmektedir^{2,5-10}. Çalışmamızda, hastaların %62'sinde BOS' ta protein artışı gözlenirken, BOS lökositozu %41,3 oranında gözlenmiştir. Literatürden daha düşük bulunan bu oranlar; BOS bakışının,

başvurunun ilk saatleri içerisinde yapılmış olmasından kaynaklanabileceği gibi, hastaların bir kısmında bulguların viral ensefalit dışındaki nedenlere bağlı olması ile ilişkilendirilebilir.

Kranial MRG viral ensefalitli hastaları değerlendirmede altın standart olup¹¹, HSVE'de %90'a varan oranlarda anormallik görülmektedir ve karakteristik temporal lob lezyonu HSVE için tipiktir⁴⁻¹². Lee ve arkadaşlarının¹³ yaptığı çalışmada MRG' nin T2 ve FLAIR sekanslarında 78 hastanın 14'ünde (%17,9) anormal yüksek sinyal yoğunluklu lezyonlar bulundu. Nörogörüntüleme anormal bulgular saptanan 14 hastanın 10'u HSV-1, 2'si ise HSV-2 ve VZV ile enfekteydi. Bizim çalışmamızda, kranial MRG' de HSVE ile uyumlu temporal lezyon izlenen 3 hastanın ikisinde BOS 'ta HSV PCR pozitif saptandı. Kalan bir hastada, otoantikörlerin gösterilemediği non-enfektif ensefalitlerin etiyojiden sorumlu olabileceği düşünüldü.

EEG, viral ensefalitli hastalarda %80' den fazla oranla anormallik göstermekte olup, spesifik olmayan diffüz yavaş dalga paterni ve özellikle HSVE' de izlenen tipik periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED) sık olarak görülmektedir^{1,4,5,10}. Bizim çalışmamız da bu çalışmaları destekler nitelikte olup, %95 oranında EEG anormalliği görülmekle beraber, bunların 8' inde (%28) PLED veya fokal epileptiform anomaliler izlenmiştir.

Çalışmamızda kranial MRG bulguları ya da BOS' ta PCR pozitifliği ile viral ensefalit tanısının desteklendiği 6 olgu bulunmakla birlikte, tanısı kesinleştirilemeyen diğer hastalara da klinik şüphenin varlığı nedeniyle değişen sürelerde IV asiklovir tedavisi uygulanmıştır. Literatürde, asiklovir tedavi süresi ve dozlarıyla ilgili farklı yaklaşımların bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Kennedy' nin viral ensefalit ve HSVE yönetimi üzerine yazdığı derlemede, MRG ve PCR bulgularıyla desteklenmeyen ancak klinik şüphenin yüksek olduğu olgularda tedavinin 10 güne tamamlanması önerilirken, MRG veya PCR

destekli olgularda bu sürenin en az 14 gün olması gerektiği bildirilmiş, özellikle immünsüpresif hastalarda olası relapsların önüne geçilmesi amacıyla tedavinin 21 güne uzatılmasının önemi vurgulanmıştır¹⁴. Çalışmamızın sonuçları, düşük olasılıklı, yüksek olasılıklı ve kesin HSVE olguları için hedeflediğimiz tedavi sürelerinin, literatürle uyumlu olduğunu göstermiştir.

Bogdanova-Mihaylova ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı, IV asiklovir tedavisini takiben ABY gelişen 10 hastanın incelendiği bir çalışmada, 1 ila 6. günler arasında serum kreatinin düzeylerinde artış saptanan 8 hastanın bu süre içerisinde tedavisinin kesildiği, 2 hastanın tedavisine doz azaltılarak devam edildiği bildirilmiştir. Olgularımız incelendiğinde, etiyojisi bulunamayan hastalar arasında HSVE açısından düşük klinik şüphe ve hızlı kreatinin artışı olanlarda asiklovirin erken dönemde (<5 gün) kesildiği görüldü. Yine etiyojisi bulunamayan hastalar arasında yüksek klinik şüphesi olup ABY gelişenlerde, asiklovir dozu azaltılarak tedaviye bir süre daha devam edildi ancak toplam süre 10 günü aşmamıştı. Doz azaltılması ile serum kreatinin değerleri düşenlerde ise tedavi 14 güne uzatıldı. Çalışmamızda, daha kısa süreli tedavi alan hastalarda ABY oranının daha yüksek oluşu (p<0,05), ABY 'nin süreden bağımsız olarak tek dozla dahi gelişebileceği şeklinde yorumlanabilir. HSVE şüphesi bulunan ve IV asiklovir tedavisi uygulanan hastalarda, tedavi süresi ve dozu; hastanın klinik gidişatı, HSVE olasılığının düşük ya da yüksek oluşu, ABY komplikasyonunun görülüp görülmemesi ve takipteki kreatinin düzeylerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir ve bireysel karar uygundur.

Çalışmamızda, IV asiklovir uygulamasına bağlı ABY 11 (%37,9) hastada gelişmiştir. Yapılan iki retrospektif analizde %17,8 ve %13 oranlarında asiklovir uygulamasına bağlı ABY görülmüştür^{16,17}. Bu farklılık hasta sayısının az

olması ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda, IV asiklovir uygulamasına bağlı ABY gelişimi özgeçmişte HT varlığı ile anlamlı ilişkisi gösterilmiş olup bu bulgu, Lee ve arkadaşlarının¹⁶ asiklovir tedavisi alan hastalarda gelişen böbrek yetmezliğinin sistolik basınç yüksekliği ile ilişkili olduğu görüşüyle uyumludur. Literatürde IV asiklovir uygulamasına bağlı böbrek yetmezliğinin çoğunlukla geri dönüşlü olduğu gösterilmiştir^{15,16}. Bizim çalışmamız da bu bulgularla uyumludur. Böbrek fonksiyonlarının yakın monitörizasyonu ve endikasyon dahilinde doz ayarlaması yapılarak ABY gelişen hastaların %90' ında kreatinin seviyelerinin bazal değerlerine döndüğü görüldü.

Ensefalitli hastaların antiviral tedavisi ile ilgili Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzlarında, HSVE tedavisi için asiklovir kullanımı AI kanıt düzeyine sahiptir. Diğer kuruluşların önerileri benzerdir^{18,19}. Erken asiklovir uygulamasının HSVE' de sonuçları iyileştirdiğine dair kanıtlara rağmen, tedavide gecikme yaygın olarak bildirilmektedir²⁰. Kanada' dan bir seride, asiklovir tedavisinin başlanmasına kadar geçen ortalama süre, HSVE şüphesi olan tüm hastalar için ortalama 21 saat ve daha sonra HSVE olduğu doğrulananlar için ortalama 11 saat olarak bildirilmiştir²¹. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma ensefalit şüphesi olan hastaların sadece %29'unun acil serviste asiklovir aldığını ortaya koymuştur²². Çok merkezli bir başka çalışmada, HSVE tanısı alan hastaların yalnızca %45'inin semptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde tedavi edildiği rapor edilmiştir²³. HSVE tedavisinde 48 saati aşan gecikmenin, nörolojik sekel insidansını arttırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{1,2,5,7,10,24}. IDSA A düzey önerisi, ensefalit şüphesi olan tüm hastalarda ampirik asiklovir tedavisine başlamak şeklindedir²⁴. Çalışmamızda IV asiklovir tedavisi alan hastaların %93' ünün, taburculuğunda tam ya da tama yakın düzeldiği, ABY gelişiminin

mortaliteyi arttırmadığı ve geri döndürülebilir bir komplikasyon olduğu görüldü. Alternatif tanıların hızlı ekartasyonu ardından nöro-görüntüleme ve BOS analizinin başvurunun ilk 6 saatinde tamamlanarak ampirik asiklovir tedavisine başlanmış olmasının, hastalarımızın iyileşme şansını arttırdığına inanıyoruz.

HSVE, mortalite ve morbidite riski yüksek bir nörolojik acil durumdur. Çalışmamız, ampirik olarak başlanan IV asiklovir tedavisinin, ABY gelişiminden bağımsız olarak güvenli olduğunu göstermiştir. On bir hastada gelişen geri dönüşlü ABY' ye karşılık, taburcu olan hastalarımızın tümünün tam ve tama yakın düzelmeye göstermesi, asiklovirin klinik şüphe halinde hızla başlanıp güvenle kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir. Kısa ve uzun dönem sonuçları düşünüldüğünde, klinisyenlerin, HSVE şüphesi varlığında geri döndürülebilir nefrotoksik etkilerinden çekinmeden tedaviye başlaması, hayat kurtarıcı olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandığından, klinik veriler ve mental değerlendirme sonuçları standart olarak elde edilememiştir. Ayrıca hasta sayımızın düşük olması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Yapılan geriye dönük incelemede, hastalarda asiklovir tedavisinin acil başvurusundan ne kadar süre sonra başladığı bilgisine ulaşılamamış olmakla birlikte, kranial MRG ve LP girişimleri ardından ampirik tedavinin uygulandığı düşünüldüğünde, HSVE şüphesi olan hastalardaki hızlı karar sürecini yansıtmaması, çalışmamızın güçlü yönlerindedir.

Hasta onamı: Çalışma gerçekleştirilmeden önce hastaların kendilerinden veya birinci derece yakınlarından onam alınmıştır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır. (Tarih: 14/05/2019, Karar no: 2394).

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Aksamit AJ, Jr. Treatment of Viral Encephalitis. *Neurol Clin.* 2021;39:197-207.
2. Abbuehl LS, Hofmann E, Hakim A, et al. Can we forecast poor outcome in herpes simplex and varicella zoster encephalitis? A narrative review. *Front Neurol.* 2023; 14:1130090.
3. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol.* 2018;83:166-77.
4. 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.
5. AK AK, Mendez MD. Herpes Simplex Encephalitis. [Updated 2023 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
6. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis- diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2018; 18:155-9.
7. Halperin JJ. Diagnosis and management of acute encephalitis. *Handb Clin Neurol.* 2017; 140:337-47.
8. Alam AM, Easton A, Nicholson TR, et al. Encephalitis: diagnosis, management and recent advances in the field of encephalitides. *Postgrad Med J.* 2023 ;21;99:815-25.
9. Sili U, Kaya A and Mert A. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *J Clin Virol.* 2014;60:112-8.
10. Costa BKD and Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr.* 2020;96:12-9.
11. Bertrand A, Leclercq D, Martinez-Almoyna L, et al. MR imaging of adult acute infectious encephalitis. *Med Mal Infect.* 2017;47: 195-205.
12. Saraya AW, Wacharapluesadee S, Petcharat S, et al. Normocellular CSF in herpes simplex encephalitis. *BMC Res Notes.* 2016;9:95.
13. Lee GH, Kim J, Kim HW, Cho JW. Herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult population with aseptic meningitis or encephalitis: A nine-year retrospective clinical study. *Medicine.* 2021;100:e27856.
14. Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol.* 2005;252:268-72.
15. Bogdanova-Mihaylova P, Burke D, O'Dwyer JP, et al. Aciclovir-induced acute kidney injury in patients with 'suspected viral encephalitis' encountered on a liaison neurology service. *Ir J Med Sci.* 2018;187:777-80.
16. Lee EJ, Jang HN, Cho HS, et al. The incidence, risk factors, and clinical outcomes of acute kidney injury (staged using the RIFLE classification) associated with intravenous acyclovir administration. *Ren Fail.* 2018;40:687-92.
17. Ryan L, Heed A, Foster J, et al. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous aciclovir in adults: Incidence and risk factors in clinical practice. *Int J Infect Dis.* 2018 ;74: 97-9.
18. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol.* 2010;17: 999-e957.
19. Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012;64:347-73.
20. Poissy J, Wolff M, Dewilde A, et al. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:560-4.
21. Hughes PS, Jackson AC. Delays in initiation of acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *Can J Neurol Sci.* 2012;39:644-8.
22. Benson PC, Swadron SP. Empiric acyclovir is infrequently initiated in the emergency department to patients ultimately diagnosed with encephalitis. *Ann Emerg Med.* 2006;47: 100-5.
23. Erdem H, Cag Y, Ozturk-Engin D, et al. Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59: 3084-9.
24. 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.