

# Adli Tıp Uygulamalarında Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Rolü I

## THE ROLE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS IN MEDICO-LEGAL PRACTICE I

Dr.Arzu AKÇAY TURAN,<sup>a</sup> Dr.Aydın Murat SAV<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

<sup>b</sup>Patoloji AD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

### Özet

Adli tıp uygulamalarında, travma sonrası gelişen merkezi sinir sistemi enfeksiyonları önemli bir yer tutmakta, bu grup hastalıklar, ani ve şüpheli ölüm nedeni olarak da karşımıza çıkabilmektedir.

Beyin ve medulla spinalis, kafatası ve vertebral kanal gibi kemik yapılarla, meninks ve kan -beyin bariyeri aracılığı ile dış ortamdaki oldukça iyi sınırlanmış ve korunmuş yapılardır.

Enfeksiyöz ajan, sinir sistemine;

- 1- Hematojen
- 2- Travma ve konjenital anomaliler aracılığı ile direkt implantasyon
- 3- Komşu organ ve dokuların enfeksiyonlarının lokal yayılımı
- 4- Periferik sinirlerin invazyonu yolları ile ulaşır.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının gelişiminde, enfeksiyöz ajanın doğası ile birlikte konak savunma mekanizmalarının durumu da önemli rol oynar.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyon hastalıkları, viral kaynaklı spontan iyileşme gösterebilen hastalıklardan, ölümcül seyreden ya da ağır nörolojik sekeller bırakan, viral, bakteriyel, paraziter ya da fungal enfeksiyonlara kadar değişkenlik gösterebilir. Bu hastalıkların patolojisi, oldukça karmaşık ve sıklıkla birbirleriyle örtüşen tabloları içermektedir. Bu nedenle otopsi uygulamalarında, enfeksiyon etkeninin dokuda yarattığı değişikliklerin tanınmasının yanı sıra, histokimyasal yöntemlerle dokuda gösterilmesi, izolasyonu, kültürde üretilmesi ve deney hayvanlarında oluşturduğu doku reaksiyonlarının gözlenmesi, enfeksiyon hastalıkları patolojisine yaklaşımda giderek daha büyük önem kazanmaktadır. Bu durum özellikle ani şüpheli ölüm olgularında, patolojik örnekleme yanında mikrobiyolojik değerlendirme amacı ile de yeterli ve uygun örnekleme yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Enfeksiyon patolojisinde özellikle de merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında rutin uygulamalarda kullanılmalı gereken, patoloji, mikrobiyoloji, genetik, immunoloji ve belki epidemiyoloji gibi tıp dallarının birliğinin gerektiren bir alt yapının oluşturulması ülkemiz için de giderek kaçınılmaz hale gelmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Merkezi sinir sistemi, enfeksiyon, patoloji

**Türkiye Klinikleri J Foren Med 2005, 2:22-32**

**Geliş Tarihi/Received:** 09.11.2004

**Kabul Tarihi/Accepted:**04.04.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Arzu AKÇAY TURAN  
Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi  
Esekapı, İSTANBUL  
arzu\_turantr@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

### Abstract

Infections of the central nervous system developing upon trauma have an important place in forensic medicine practice, however, this group of diseases can also occur as sudden and suspicious deaths.

Brain and medulla spinalis are isolated structures and protected from surroundings by bone tissues like cranium and canalis vertebralis or meninges and blood-brain barrier.

Infectious agent access the nervous system by;

- 1- Haematogenous conditions
- 2- Direct implantation by trauma and congenital abnormalities
- 3- Local invasion of infections of surrounding organs and tissues
- 4- Invasion of periferial nerves

The nature of the infectious agent has an important role in the progress of central nervous system infections, but the quality of the defence mechanisms of the host is also significant.

Infectious diseases of the central nervous system can vary from spontaneously healing conditions of viral origin to conditions of viral, bacterial, parasitic or fungal origin displaying lethal progress or leading to severe neurological deficits. The pathology of these diseases include very complex conditions, generally overlapping each other. Therefore, besides the determination of the changes caused by the infectious agent, proving the presence of the agent within the tissue by histo-chemical methods, isolation of the agent, reproducing it in culture and observation of the effects of the agent on tissues in animal experiments becomes more and more important in the approach to the pathology of infectious diseases. Thus, it is necessary to take not only pathological samples, but also sufficient and appropriate samples for microbiological assessment, particularly in sudden death cases subject to legal autopsy.

Establishment of a multidisciplinary approach involving medical subdivisions like pathology, microbiology, genetics, immunology and maybe epidemiology in the pathology of infectious diseases, and particularly in routine applications on infections of the central nervous system, becomes inevitable also in our country.

**Key Words:** Central nervous system, infection, pathology

**B**eyin ve medulla spinalis, kafatası ve vertebral kanal gibi kemik yapılar ya da meninks ve kan -beyin bariyeri aracılığı ile dış ortamdaki oldukça iyi sınırlanmış ve korunmuş yapılardır.<sup>1</sup>

Enfeksiyöz ajan, sinir sistemine; Hematojen yol, travma ve konjenital anomaliler aracılığı ile direkt implantasyon, komşu organ ve dokuların enfeksiyonlarının lokal yayılımı ya da periferik sinirlerin invazyonu yolu ile ulaşır.<sup>1</sup>

Adli tıp uygulamalarında, travma sonrası gelişen merkezi sinir sistemi enfeksiyonları önemli yer tutmaktadır. Bununla birlikte, bu tür olgular, ani ve kuşkulu ölümler biçiminde de karşımıza çıkabilir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları viral, bakteriyel, paraziter ve fungal enfeksiyonlar biçiminde görülür. Amacımız Adli Tıp pratiğinde önem taşıyan merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının özellik ve önem gösterenlerini kaynak bilgileri ışığında gözden geçirmektir.

### **Merkezi Sinir Sisteminin Viral Enfeksiyonları**

Merkezi sinir sisteminin viral enfeksiyonları, spesifik virüs, hastanın yaşı ve bağışıklık durumuna göre değişkenlik gösteren birkaç farklı morfolojik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Ancak, virusun vücuda giriş yolu ya da şekli ve eşlik eden nörolojik hastalıklar da bu tablo üzerinde etkilidir.<sup>2</sup>

### **Meninklere Sınırlı Viral Enfeksiyonlar**

Aseptik menenjit olarak da isimlendirilen bu hastalık paterninin en sık karşılaşılan nedenleri echovirüs, coxsackie virüs gibi non-poliovirüs grubu enterovirüsler, HSV-2, kabakulak virüsü, HIV ve lenfokoryomenenjit virüsüdür (LCV).<sup>3,4</sup> Aseptik menenjitlerde belirgin coğrafi ve mevsimsel farklılıklar vardır. Çocuklar, erişkinlerden daha duyarlıdır. Bir yaştan altındaki bebekler riskin en yüksek olduğu grubu oluşturmaktadır. Enfeksiyonun benign seyrine karşın olguların çoğu, eşlik eden sistemik hastalıklar sonucu kaybedilir.<sup>2</sup>

Aseptik menenjitler, baş ağrısı, fotofobi, ense sertliği gibi menenjit semptomları ve BOS pleositozu ile seyreden hastalıklardır. Rutin mikroskopi ve kültür yöntemleri ile etken tanımlanamaz.<sup>2</sup>

Leptomeninks, koroid pleksus ve yüzeyel kortekse ait damarlar çevresinde hafif lenfositik infiltrasyon, bu tür enfeksiyonlarda oluşan tek histolojik anormalliktir.<sup>2</sup>

### **Gri madde'de sınırlı viral enfeksiyonlar (poliomiyelit/polioensefalit)**

Bu iki terim, beyin ve medulla spinalisin gri madde enfeksiyonlarını tanımlamak amacı ile kullanılır. Poliomiyelit ve polioensefalit, başlıca enterovirüs grubu virüsler (poliovirüs, coxsackievirüs A4, A7 ya da B3, Echovirüs 2 ya da 9, enterovirüs 70 ya da 71) ve kuduz virüsü tarafından oluşturulur.<sup>5,6</sup>

Arbovirüs enfeksiyonları, ön planda gri madde iltihap oluşturmalarına karşılık beyaz madde de değişik oranlarda etkilenebilir.<sup>2</sup>

### **Enterovirüs hastalıkları**

Bu grup içinde yer alan virüsler, ikozahedral, zarfsız, 28-30 nm çapında, tek sarmallı RNA virüsleridir. Virüs ön planda fekal-oral yolla bulaşır.<sup>2</sup>

**Patogenez:** İntestinal enfeksiyonun ardından gelişen viremi tablosu ile virüs, merkezi sinir sistemine ulaşır. Çoğu enterovirüsün, merkezi sinir sistemine hematojen yolla ulaşmasına karşın, poliovirüsün retrograd aksonal transportu da bildirilmiştir.<sup>7,8</sup>

**Klinik Bulgular:** Genellikle non-spesifik gastrointestinal hastalık, boğaz ağrısı, hafif ateş ve baş ağrısı gibi semptom ve bulgular ile başlar. Enterovirüs 70 enfeksiyonları, konjonktivit ve subkonjonktival kanamalar, enterovirüs 71 enfeksiyonları ise el ayası ve ayak tabanında veziküler döküntüler ve ağız ülserleri ile kendini gösteren el-ayak-ağız hastalığı şeklinde karşımıza çıkar. Bazı kişilerde, non spesifik başlangıç enfeksiyonundan birkaç gün sonra yüksek ateş, baş ağrısı, kusma, ense sertliği, irritabilite gibi ensefalit bulguları ve parolitik hastalık gelişebilir. Paralizi gelişiminden önce hastalarda kas ağrısı ve sertliği görülebilir. Paralizi, merkezi sinir sistemi lezyonlarının yerleşimi ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Tipik olarak asimetric tutulum gösterir. Alt ekstremite, üst ekstremite ve gövdeye oranla daha sık tutulumu sahiptir. Olguların %10-15'inde bulbus tutulur. Kranyal sinir felçleri sıklıkla 9 ve 10. kafa çiftlerinde görülür. Retiküler formasyonun tutulumu, kardiak aritmi, uyku apneleri ve anormal solunum paterni ile kendisini gösterir. Grup B coxsackievirüs serotip 2 ve 5'in akut miyokardit,

pnömoni, hepatit, pankreatit ve adrenalit'e neden olduğu bildirilmiştir. Echovirüs enfeksiyonlarının büyük bölümünde (ön planda echovirüs 11) nekrotizan neonatal hepatit ve pnömoni ile birlikte meningoensefalit tablosu gelişebilmektedir.<sup>2</sup>

### **Patolojik Bulgular:**

#### **- Akut Faz:**

**Makroskopik özellikler:** Beyin ve medulla spinalis genellikle normaldir. Ağır olgularda vasküler konjesyon ve peteşial kanamalar ile birlikte medulla spinalisin gri maddesinde fokal nekrozlar görülebilir.<sup>2</sup>

**Mikroskopik Özellikler:** Klasik poliomyelit /polioensefalit tablosunda özellikle ön boynuzda spinal gri madde ağır etkilenmiştir. Merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinde hastalık, pons ve medullanın motor çekirdekleri, nükleus oliva inferior kompleksi, retiküler formasyon ve derin serebellar çekirdekleri tutar. Presantral girus dışında, motor korteks genel olarak korunmuştur. Poliovirüs ve enterovirüs 71 ile oluşan bulbar ensefalitlerde enfeksiyon destrüktif ve nekrotizan dorsomedial pons ve medulla lezyonlarına neden olur. Lezyonlar, başlangıçta PMNL'lerin ön planda olduğu ancak daha sonra lenfosit ve makrofajların ağırlık kazandığı belirgin, parankimal ve damar çevresi "cuffing" tarzı infiltrasyon ile kendini gösterir. Nöronofaji erken dönemlerden itibaren görülebilir. Zarar gören nöronların yerinde kalan mikrogliyal nodüller iltihaptan birkaç hafta sonra ortaya çıkarak, uzun süre varlığını korur.<sup>2</sup>

#### **-Kronik Faz:**

**Makroskopik Özellikler:** Akut hastalığın ardından ölen ve otopsi yapılan olgularda etkilenen anterior sinir köklerinde gri renk değişimi ve ilgili kas gruplarında atrofik değişiklikler izlenir.<sup>2</sup>

**Mikroskopik Özellikler:** Belirgin motor nöron kaybı, anterior sinir köklerinde atrofi ve fibrosis ile nörojenik kas atrofisi ortaya çıkar. Az sayıda perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu, mikrogliyal hücre artışı görülür.<sup>2</sup>

### **Kuduz**

Kuduz virüsü, rhabdovirüs ailesinden lyssavirüs genusuna ait zarflı bir RNA virüsüdür.

Virüs, mermi şeklinde 70-85 nm çapında ve 180 nm uzunluğundadır. Genom, segmente olmamış, tek sarmallı negatif-sense RNA içerir. Virüs replikasyonu sitoplazma'da gerçekleşir. Sitoplazma içerisinde virüsün replike olduğu iyi sınırlı alanlar, Negri cisimciğine karşılık gelmektedir.<sup>2</sup>

**Epidemiyoloji:** Ölümcül enfeksiyona yol açan ve zaman zaman ülkemizde de rastlanan kuduz virusuna bağlı ensefalomyelit tüm dünyada her yıl 50.000'den fazla insanın ölümüne yol açmaktadır.<sup>9,10</sup> Kuduz nedenli insan ölümlerine, hemen tamamen Asya kıtasında rastlanmaktadır.<sup>2</sup> Kuduz olgularının çoğunda virüs, enfekte hayvanların ısırması sonrası, enfekte tükürük ile temas sonucu bulaşmaktadır. Ancak, nadiren korneal transplantasyon ve damlacık enfeksiyonu ile bulaşım da bildirilmiştir.<sup>11-14</sup>

### **Patogenez:**

Isırığın ardından yara bölgesinde çizgili kaslarda replike olan virüs, çevredeki periferik sinirlerin motor ve duysal aksonlarını kullanarak, retrograd aksonal transport yolu ile merkezi sinir sistemine ulaşır.<sup>2</sup>

### **Klinik ve laboratuvar bulguları:**

Virüs, enfekte hayvan ısırığı ile bulaştığı olguların %50'sinde 1-3 aylık bir kuluçka döneminin ardından aktive olur. İnkübasyon süresi çocuklarda erişkinlere oranla daha kısadır. Isırık alanının merkezi sinir sistemine uzaklığı ile inkübasyon süresi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Virüsün periferik sinire direkt inokülasyonu, inkübasyon süresinin bir haftadan daha kısa olmasına neden olur.<sup>2</sup>

**Prodrom dönemi (2-10 gün)** bulguları nonspesifik olup, soğukalgınlığı benzeri baş ağrısı, ateş, bulantı, kusma gibi semptom ve bulgular ile karakterizedir. Bazı olgularda, ısırık bölgesinde ağrı ve parestezi görülebilir.<sup>2</sup>

**Akut hastalık:** Bazı olgularda (%70-80) hastalık, kişilik değişikliği, uykusuzluk, ajitasyon, agresyon, otonom disfonksiyon (hipersalivasyon, pupiller dilatasyon, piloereksiyon, kardiorespiratuvar sorunlar), halüsinasyonlar, hidrofobi, disfaji, disartri ve nistagmus ile kendini gösterir. Bazı olgularda ise fokal nörolojik bulgular, fokal

ekstremitelerde güçsüzlüğü (hemiparezi, hemianestezi), miyoklonus ve kranial sinir felçleri gelişebilir.<sup>2,10</sup>

Olguların %20-30'unda hastalık, bir ya da daha fazla ekstremitenin paralizisi ile karakterizedir. Duyu kaybı ve inkontinans tabloya eşlik edebilir.<sup>2,10</sup>

**Terminal hastalık:** Akut nörolojik hastalık 1-2 haftalık bir süre içinde stupor, koma ve ölüm ile sonuçlanır.<sup>2,10</sup>

#### **Patolojik bulgular:**

**Makroskopik bulgular:** Beyin ve spinal kord genellikle makroskopik olarak normaldir.

**Mikroskopik bulgular:** Yaygın polioensefalomyelit tablosudur. Klasik histolojik özelliği nöron sitoplazmalarında görülen keskin sınırlı, yuvarlak ya da oval "Negri cisimciği" adı verilen eosinofilik inklüzyon cisimcikleridir. Bazı nöronlarda sınırları daha az belirgin, daha az pleomorfik, eosinofilik inklüzyon cisimcikleri izlenir. Bu yapılar, "Lyssa cisimciği" olarak adlandırılır. Inklüzyon cisimcikleri, en sık serebellumun purkinje hücreleri, hipokampal piramidal hücreler ve beyin sapı çekirdeklerinde görülür.<sup>2</sup> Negri cisimcikleri olguların ancak %50-80'inde saptanabilmektedir.<sup>9</sup>

Leptomeningeal ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve nöronofaji genellikle bulunur. Çok sayıda Negri ve Lyssa cisimciği bulunan alanlarda inflamatuvar infiltrasyon çok azdır.<sup>2</sup>

#### **Arbovirüs enfeksiyonları**

Sivrisinekler, kum sinekleri ve keneler gibi kan emen artropodlar aracılığı ile bulaşan, tek sarmallı RNA virüslerinin oluşturduğu enfeksiyonlardır.<sup>2</sup>

Bu grupta yer alan en önemli enfeksiyon etkenleri, Doğu at ensefaliti (EEE), Batı at ensefaliti (WEE), Venezuela at ensefaliti (VEE), St.Louis ensefaliti, Tick-borne ensefaliti ve Japon ensefaliti (JE) dir. Enfeksiyon, çoğunlukla sublinik seyir gösterir. Klinik hastalık tablolarında mortalite yüksektir.<sup>2</sup>

**Klinik özellikler:** Klinik hastalık, başağrısı, ateş, halsizlik ve bulantı ile kendini gösteren, bulaşmadan 1-2 hafta sonra ortaya çıkan bir prodrom dönemi ile başlar. Prodrom döneminin ardından

meningeal irritasyon bulguları gelişir. Çoğu arbovirüs enfeksiyonunda aseptik menenjit tablosu hakimdir, az sayıda olguda ise ensefalit gelişir. Tablo, ekstrapiramidal hareket kusurları, kranial sinir felçleri, alt ve üst ekstremitelerde güçsüzlük ya da gevşek paralizi ile karakterizedir.<sup>2</sup>

#### **Patolojik bulgular:**

**Makroskopik bulgular:** Beyin ödemli ve konjesyonedir.<sup>2</sup>

**Mikroskopik bulgular:** Non nekrotizan ensefalomyelit tablosu izlenir. Nadiren thalamus gri maddesi, substantia nigra ve medulla spinalis'de nekrotizan lezyonlar oluşturma eğilimi taşır. Uzun süre yaşayan olgularda substantia nigra, thalamus ve daha az oranda serebral kortekste glial skar oluşumu görülür.<sup>2</sup>

#### **Beyaz maddede sınırlı viral enfeksiyonlar (lökoensefalit/lökoensefalopati)**

HIV enfeksiyonları ve progresif multifokal lökoensefalopati çok sayıda beyaz madde lezyonları ile karakterizedir.

Hipoksi, iskemi, eski karbon monoksit, siyanür ya da metanol zehirlenmeleri, ilaç zehirlenmeleri, X ışınımı gibi pek çok farklı neden diffüz lökoensefalopati tablolarından sorumlu tutulmaktadır. Bu tabloların çoğu nekrotizan lökoensefalopatiye neden olmakta ya da nekrotizan lökoensefalopati tablosunu taklit etmektedir.<sup>2</sup>

Çeşitli mitokondriyal hastalıklar da beyaz madde hastalıklarına yol açmaktadır. Bu hastalık grubu intramiyelitik vakuolizasyon ya da gliosis ve kavitasyon ile karakterizedir.<sup>2</sup>

#### **Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)**

İlk kez 1958 yılında tanımlanmasının ardından, 1961 yılında Richardson ve arkadaşları tarafından opportunistik bir viral enfeksiyonun sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Daha sonraları elektron mikroskopi ile PML hastalarının beyinlerinde viral partiküller saptanmış ve 1971 yılında PML'den sorumlu olduğu düşünülen bir papovavirüs olan JC virüsü, beyin dokusu kültürlerinde izole edilmiştir.<sup>2,10</sup>

İmmun yetmezlik tabloları ile birliktelik göstermesi nedeni ile PML insidansı AIDS epidemileri ile birlikte dramatik olarak artmıştır. 1979-1994 yılları arasında A.B.D’de 3894 PML nedeni ölüm olgusu bildirilmiş olup, bu olguların %89’u HIV (+) dir.<sup>2</sup> Mossakowski ve arkadaşları tarafından, 1987-1999 yılları arasında izlenen AIDS olgularının %10’unda PML geliştiği bildirilmiştir.<sup>15</sup>

**Etyoloji:** Hastalığın etkeni olan JC virüsü, papovavirüs ailesinin, polyomavirüs alt ailesine mensuptur. Polyomavirüsler 45 nm çapında zarfsız ikozahedral virüslerden oluşmaktadır. Viral genom, çift zincirli, sirküler DNA içerir.<sup>2</sup>

**Patogenez:** Enfeksiyonun oral ya da solunum yolu ile alındığı düşünülmektedir. Popülasyon’da adolesan yaş grubunun %50 ve erişkin yaş grubunun %75’inde polyomavirüs enfeksiyonuna ait serolojik kanıt mevcuttur.<sup>2</sup>

**Klinik özellikler:** Hızlı gelişen demans, ataksi, görme alanı bozuklukları, spastisite, yutma ve konuşma güçlükleri ve koma ile karakterizedir. Çoğunlukla 6 ay içinde ölüm ile sonuçlanır. Ancak, nadiren remisyonlar da bildirilmiştir. Altta yatan immün yetmezlik tablosunun etkili tedavisi remisyonlara izin vermektedir.<sup>2</sup>

#### **Patolojik bulgular:**

**Makroskopik bulgular:** Beyin kesitlerinde, çok sayıda, küçük ya da büyük, birbiri ile birleşme eğilimi gösteren, gri ya da gri-kahve renk değişikliği alanları izlenir. Bu lezyonlar, beyaz madde ya da beyaz madde–gri madde sınırında yerleşim göstermekle birlikte nadiren gri madde yerleşimi de görülebilir. Birbiri ile birleşen lezyonlar kaviteleşebilir.<sup>2</sup>

**Mikroskopik özellikler:** Lezyonlar sıklıkla serebral beyaz madde ve korteksin miyelinli liflerini tutar. Ancak serebellum, derin gri çekirdekler, beyin sapı ve nadiren spinal kord tutulumu da görülebilir. Klasik PML lezyonlarında tipik olarak aksonların korunduğu bir miyelin kaybı görülür. Ancak geniş lezyonlarda akson kaybı da miyelin kaybına eşlik edebilir. Aktif lezyonlarda çok sayıda köpüklü sitoplazmalı histiosit ve az sayıda lenfosit infiltrasyonu mevcuttur ancak AIDS

hastalarındaki lezyonlarda yoğun iltihap ve nekroz görülebilir.<sup>2</sup>

Lezyonların komşuluğunda, homojen amfofilik materyal ile dolu büyük nukleuslu oligodendrositler ile lezyon içinde ve komşu beyin dokusunda büyük, hiperkromatik, dev nukleuslu, geniş eosinofilik sitoplazmalı astrositler görülebilir.<sup>2,10</sup> Bu astrositler, özellikle biopsi materyallerinde malign astrositler ile karışabilir. Nadiren PML ve gliomların birlikteliği de bildirilmiştir.<sup>2</sup>

### **Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS)**

Venereal yolla, kan transfüzyonu yolu ya da transplasental yolla bulaşan bir retrovirüs olan HIV-1’in neden olduğu enfeksiyondur. HIV-1, bir AIDS hastasından ilk kez 1984 yılında izole edilmiştir. İki yıl sonra, AIDS’e benzeyen klinik immün yetmezliği olan hastalarda bir diğer retrovirüs olan , HIV-2 tanımlanmıştır. HIV-2 Batı Afrika’da endemik olup, bu virüsün patojenitesinin daha düşük olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada 30 milyondan fazla insan HIV ile enfektedir ve her yıl 2 milyondan fazla insanın AIDS hastalığı nedeni ile hayatını kaybettiği bildirilmektedir.<sup>16,17</sup>

**Etyoloji ve Patogenez:** HIV, 100-120 nm çapında tek zincirli RNA virüsüdür. Temel gen yapısında, gag (p25, p9, p17), pol (reverse transkriptaz, endonükleaz, p66, p51) ve env (gp120, gp41) genlerini içerir. Virüsün hedef hücresi olan, CD4+ T lenfositleri ve monosit/makrofaj grubu hücrelerde virüsün bağlandığı CD4 reseptörleri bulunur. Viral gp120, CD4 reseptörlerine bağlanır. Ancak virüsün, füzyonu ve hücre içine alınması aşamalarında kemokin reseptörleri ve gp41 işbirliği mekanizmada yer alır.<sup>16,17</sup>

**Klinik özellikler:** AIDS hastalığının seyri boyunca, olguların yaklaşık %60’ında nörolojik disfonksiyon gelişir. Bu olguların, post-mortem değerlendirmesinde %80-90 oranında nöropatolojik değişiklikler saptanmaktadır. Bu değişiklikler HIV-1’in direkt etkisi olabileceği gibi, eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar ve primer merkezi sinir sistemi lenfomalarına bağlı olarak da

gelişebilir.<sup>2</sup> Pek çok araştırmacı HIV'nin merkezi sinir sistemine enfekte monosit-makrofajlar aracılığı ile ulaştığını düşünmektedir.<sup>18</sup>

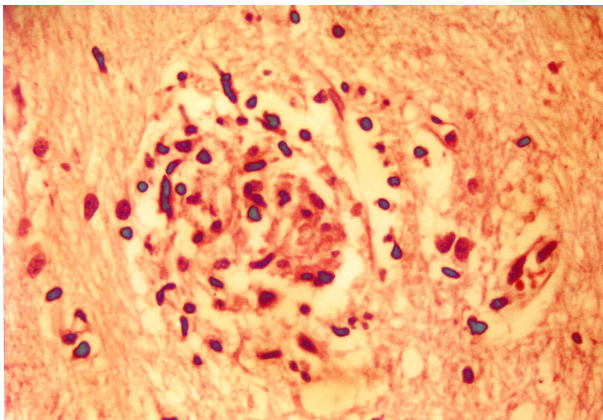
### **AIDS'in Nöropatolojik Bulguları:**

**Aseptik Meningenit:** Yukarıda anlatılmıştır.

**HIV Ensefaliti:** Subakut ya da mikrogliyal nodül ensefaliti olarak tanımlanmıştır (Resim 1). Özellikle serebellum ve beyin beyaz maddesinde, bazal ganglionlar ve talamusta çok sayıda mikrogliyal nodüller, multinükleer dev hücreler, miyelin solukluğu ve reaktif astrositoz ile karakterizedir. Yapılan bir çalışmada, AIDS hastalarının yaklaşık %26'sında HIV'e bağlı ensefalit geliştiği bildirilmektedir.<sup>2</sup>

**HIV Lökensefalopatisi:** Bazı AIDS hastalarında subkortikal beyaz maddede görülen diffüz miyelin solukluğunu ifade eder. Ancak bu alanlarda boya yöntemleri ile gerçek bir miyelin kaybı gösterilememiştir. Etyolojisi açık değildir. Az sayıda makrofaj eşlik edebilir.<sup>2</sup>

**Vakuoler Miyelopati:** Spinal kordun posterior ve lateral kolonlarında, beyaz maddenin vakuolizasyon göstermesidir. Vakuolizasyon, dağınık lipid yüklü makrofajlar, hafif derecede gliosis ile birlikte. Lenfosit infiltrasyonu görülmez. Hastalık ilerledikçe, vakuolizasyon, miyelin yıkımına ve sekonder akson dejenerasyonuna yol açar. Vakuler miyelopati tablosu spinal kordun subakut kombine dejenerasyonunu taklit eder. Ancak vakuoler miyelopatili AIDS olgularında



**Resim 1.** HIV ensefalitli olguda mikrogliyal nodül oluşumu (HEX400).

B12 vitamin eksikliği saptanmamıştır.<sup>2,10</sup>

**Periferik Nöropati:** Aksonal dejenerasyon, segmental demiyelinizasyon ve mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonları ile karakterizedir.<sup>2</sup>

**Miyopati:** Enflamatuvar miyopati, tip II kas atrofisi, nörojenik atrofidir. AZT miyopatisi, AZT-zidovudin tedavisine sekonder olarak ortaya çıkan mitokondri bozuklukları ile kendini gösterir.<sup>16</sup>

**Fırsatçı İnfeksiyonlar:** M. tuberculosis, atipik mikobakteriler, Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium suşları, Candida albicans, Cryptococcus neoformans, CMV, HSV ve çok sayıda bakteriyel ajan AIDS hastalığı seyrinde fırsatçı enfeksiyon tabloları oluşturabilir.<sup>16</sup>

**Merkezi sinir sistemi lenfomaları:** Perivasküler ve multifokal yerleşimli B hücreli lenfomalar görülür. Histolojik olarak bu lenfomalar, büyük hücreli ya da büyük/küçük karma hücreli lenfomalardır.<sup>16</sup>

### **Gri ve beyaz madde tutulumu gösteren viral enfeksiyonlar (panensefalit/panmiyelit)**

Bu gruptaki değişiklikler, nekrotizan ve non- nekrotizan olarak iki grupta incelenir. Merkezi sinir sisteminin nekrotizan enfeksiyonları ön planda herpesvirüs (HSV-1, HSV-2), sitomegalovirüs (CMV), varisella-zoster virüs (VZV) tarafından oluşturulur. HSV-1 immun yetmezlikli kişilerde en sık rastlanan nekrotizan viral panensefalit nedenidir. HSV-2 nekrotizan panmiyelit oluşturabilir. CMV ve VZV'ye bağlı çeşitli nekrotizan enfeksiyonlar özellikle AIDS hastalığında olduğu gibi hücrel immunitesi baskılanmış kişilerin beyin ve spinal kordlarında görülmektedir.<sup>2</sup>

Gri ve beyaz maddeyi birlikte etkileyen nekrotizan hastalıkların ayırıcı tanısına bakteriyel ve diğer non-viral enfeksiyonlar, iskemik ve hipoksik lezyonlar, behçet hastalığını da içeren vaskülitler, çok sayıda ilaç, toksin ve metabolik hastalıklar girmektedir. Sistemik karsinomların paraneoplastik lezyonu olarak nekrotizan miyelopatiler bildirilmiştir.<sup>2</sup>

### Herpes virüs enfeksiyonları

Herpes virüsler, 120-200 nm çapında, zarflı ve sferik DNA virüsleridir. Herpesvirüs ailesi, insan için patojen olan 3 alt aile içerir.<sup>2</sup>

**1. Alfa Herpesviridae: HSV1 (HHV1), HSV2 (HHV2), VZV (HHV3), B virüs**

**2. Beta Herpesviridae: CMV (HHV 5), HHV6, HHV7**

**3. Gamma Herpesviridae: EBV (HHV4), HHV8**

**Aseptik Menenjit ya da Mollaret's Menenjit:** Primer genital HSV-2 enfeksiyonlarının nisbeten sık rastlanan bir komplikasyonudur. Tekrarlayan aseptik menenjit olgularının çoğunda (Mollaret's menenjit) HSV-2 DNA'sı izole edilmiştir.<sup>19</sup>

**Herpes simpleks ensefaliti:** Akut nekrotizan ensefalitin en sık nedenidir. Tüm yaş gruplarında görülebilir. Yıllık insidansı 1/250.000- 1/500.000 olarak bildirilmektedir.<sup>20</sup>

**Etyoloji ve patogenezi:** Klasik HSV ensefaliti, en sık HSV-1 tarafından oluşturulur. HSV-2 sınırlı sayıda olgudan sorumludur.<sup>2</sup>

HSV-1, enfekte tükürük ve solunum yolu salgıları ile temas sonucu bulaşır. Diş hekimliği ve hekimlik alanında nadiren parmak cildinden bulaşma da bildirilmiştir.<sup>21,22</sup>

Serolojik çalışmalar 15 yaşına dek populasyonun %50'sinde, erişkinlerde ise %95'inde seropozitivitenin geliştiğini göstermektedir.<sup>23</sup>

Primer enfeksiyon asemptomatik olabileceği gibi ağırlı vesiküler lezyonlar da görülebilir. Malnütrisyon, immun yetmezlik, gebelik varlığında, nadiren yaygın deri tutulumu ya da sistemik tutulum gösterebilir.<sup>2</sup>

Lokal replikasyonun ardından virüs, duysal liflerden retrograd aksonal transport yolu ile primer duysal ganglionlara ulaşarak, latent enfeksiyon tablosu oluşturur. HSV-1 enfeksiyonlarında latent enfeksiyon genellikle trigeminal ganglionlarda yerleşir. Spinal, vestibular ve spiral ganglionlarda da HSV-1 DNA'sı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Ganglionlarda yerleşen virüsün, travma, UV gibi lokal etkenler ve ateş, duygusal stres, hormon düzeyi dalgalanmaları, immunsupresyon gibi nedenlerle reaktive olması, virüsün anterograd aksonal transport yolu ile deri ve mukozalara yayılması ve bu alanlarda litik epitelyal lezyonlar oluşturması ile sonuçlanır. Reaktivasyon mekanizması açık değildir. Deneysel çalışmalarda reaktivasyon olasılığının latent enfekte olan nöron sayısı ile orantılı olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup>

HSV-1'in merkezi sinir sistemine giriş yolları oldukça tartışmalıdır. Serolojik çalışmalar, ensefalit tablosu gelişen non-neonatal olguların 1/3'ünde enfeksiyonun, HSV-1 ile ilk temasın bir kompli-kasyonu olduğunu, geri kalan 2/3 olguda ise latent virüsün reaktivasyonu ya da farklı bir suç ile enfeksiyon sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir.<sup>2</sup>

#### Klinik ve Laboratuvar bulguları:

Hastalar klinikte, ensefalit bulguları ve temporal-frontal lobların tutulumuna bağlı fokal nörolojik bulguların kombinasyonu ile karşımıza çıkar. Çoğu hastada ateş, başağrısı, konfüzyon ve nisbeten sık rastlanan nörolojik semptomlar olan, disfazi, hemiparezi ve ataksi görülebilir.<sup>2</sup>

Beyin-omurilik sıvısı incelemesinde, orta derecede lökositoz, eritrositler ile başlangıçta normal olmasına karşın, sonra 80-100 mg/dl düzeyine yükselebilen protein düzeyi izlenen başlıca değişikliklerdir.<sup>23</sup>

CT ve MRI ve EEG'de sıklıkla bir ya da her iki temporal lobu tutan fokal anormallikler izlenir. Uzun süre kültür için biyopsi, histoloji, immunhistokimya ve elektron mikroskopisi herpes ensefaliti tanısında en anlamlı yöntemler olmuştur. Günümüzde ise PCR kökenli tanı yöntemleri olguların %95'inin tanınmasına olanak sağlamaktadır.<sup>2</sup>

Klasik herpes ensefaliti tedavisiz bırakıldığında genellikle fatal sonuçlanır. İyileşen hastalarda davranış anormallikleri, hafıza ile ilgili anormallikler ve değişen derecelerde nörolojik defisit görülür.<sup>2</sup>

#### Patolojik Bulgular:

**Akut Faz- Makroskopik özellikler:**

Bilateral, sıklıkla asimetric, temporal lobların özellikle anterior ve inferior bölgelerini tutan hemorajik nekroz ile kendini gösterir. Daha az oranda insula, singulat girus, posterior orbital frontal korteks ve beyaz madde tutulumları görülebilir. Beyin sıklıkla ödemlidir. Etkilenen temporal lobun mediyal parçasının transtentorial herniasyonu, oldukça sık rastlanan bir bulgudur.<sup>2</sup>

**Mikroskopik özellikler:**

Herpes ensefaliti lezyonları pial yüzden, serebral korteks ve beyaz maddeye uzanım gösterir<sup>2</sup>

Erken lezyonlarda , seyrek PMNL ve lenfositlerin oluşturduğu perivasküler ve ön planda lenfosit ve makrofajların oluşturduğu leptomeningeal infiltrasyon görülebilir.<sup>2</sup>

Etkilenen hücrelerin bazılarında eosinofilik, nükleer inklüzyon cisimcikleri bulunur.<sup>2</sup>

Ağır etkilenen olgularda ilgili beyin bölgelerinde, nekrotik hücre grupları, kanama alanları ve yoğun perivasküler, interstisyel lenfosit ve köpüklü sitoplazmalı makrofaj infiltrasyonu saptanır. İltihap alanlarında, damar duvarlarında fibrinoid nekroz görülebilir. Nöronofaji ve mikroglial nodüller izlenir.<sup>2</sup>

**Kronik faz-Makroskopik özellikler:**

Hemorajik nekroz, kavitasyon ve atrofi ile sonuçlanır. Bu tablo, etkilenen lobun kollapsı, leptomeninkste sarı-kahve renk değişikliği olarak karşımıza çıkar.<sup>2</sup>

**Mikroskopik özellikler:** Etkilenen temporal, frontal loblar ve insula'da glial skar dokusu görülür. Seyrek perivasküler ve parankimal infiltrasyon izlenebilir.<sup>2</sup>

**Subakut sklerozan panensefalit (SSPE)**

Tek sarmallı bir RNA paramiksovirusü tarafından oluşturulan, yavaş ilerleyen, dejeneratif hastalıktır.<sup>2</sup>

Viral genom içinde M, H ve F proteinlerini kodlayan, duyarlı bölgelerin hipermutasyonu ve mutasyona uğrayan virüsün beyinde klonal

ekspansiyonu, patogeneizde anahtar rol oynar. Virüsteki bu mutasyon, viral birleşme ve salınımı engellemesi nedeni ile virüs partiküllerinin hücre içinde ısrarlı bir şekilde hapsolmesine neden olur.<sup>24</sup>

İlk kızamık enfeksiyonunu takiben yıllar sonra ortaya çıkar. Tahmin edilen risk 0.4 -9.7/ milyon kızamık hastasıdır.<sup>25</sup> Yaşamın erken dönemlerinde kızamık virüsü ile karşılaşan bireylerde risk belirgin olarak yükselir. Kadın/Erkek oranı ½ dir.<sup>26</sup>

**Klinik özellikler:** Hastalar sıklıkla, 5-15 yaşları arasında ortaya çıkmakla birlikte, 1-35 yaş arasında geniş bir dağılıma sahiptir. Çoğu olguda, erken yaşlarda geçirilmiş kızamık hikayesi vardır (%50'si 2 yaşın altında). Kızamık hastalığı ile SSPE arasında ortalama 7 yıllık bir interval bulunmaktadır.<sup>2</sup>

Jabbour ve arkadaşları tarafından oluşturulan şema, hastalığı klinik olarak 4 aşamada değerlendirmek için kullanılır.

1. Aşama; Entellektüel anormallikler ve davranış bozuklukları ile karakterizedir. Olguların %50'sinde makuler koryoretinite bağlı görme bozuklukları ortaya çıkar.

2. Aşama; İlerleyen entellektüel bozulma, tekrarlayan motor bozukluklar ile karakterizedir. Hastalar sıklıkla tekrarlayan simetrik, miyoklonik kasılmalar gösterir.

3. Aşama; Ataksi, spastisite, koreoatetosis ve distoniler ile karakterizedir. Miyoklonus aşamalı olarak kaybolur.

4. Aşama; Stupor, otonom bozukluklar, koma ve ölüm ile karakterizedir.<sup>2,27</sup>

**Patolojik bulgular:**

**Makroskopik özellikler:** Olguların çoğunda, beyin makroskopik olarak normaldir. Uzun süren olgularda orta-ağır derecede, yaygın atrofi görülür. Beyaz maddede sert kıvamlı gri ya da gri-kahve renkli alanlar izlenmektedir.<sup>2</sup>

**Mikroskopik özellikler:** Leptomeningeal, perivasküler ve parankimal, lenfosit ve makrofajların oluşturduğu infiltrasyon ile karakterize, kronik meningoensefalit tablosu izlenir. Lezyonların dağılım ve şiddeti oldukça



değişkendir. Serebral korteks, beyaz madde, bazal ganglionlar, talamus ve beyin sapı sıklıkla tutulur. Etkilenen gri maddede yama tarzı infiltrasyon, mikrogliyal hiperplazi, astrositoz, nöron kaybı, nöronofaji ve olguların çoğunda dağınık eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri (Cowdry A) görülür. Beyaz maddede ağır gliosis, perivasküler iltihap ve yama tarzında miyelini lif kaybı izlenir. Uzun süren olgularda, destrüktif değişiklikler ön planda olma eğilimi taşır. Uzun süreli hastalığa özgü bir diğer bulgu, nörofibriller tangle'ların varlığıdır. Nörofibriller tangle'lar, aynen Alzheimer hastalığında olduğu gibi, hipokampus, serebral korteks, Meynert'in bazal nükleusu, hipotalamus ve beyin sapında nükleus raphe'de bulunur.<sup>2</sup>

### **Bulaşabilen (transmissible) spongiform ensefalopatiler**

Bu grup içinde, scrapie, bulaşabilen mink ensefalopatisi, sığır spongiform ensefalopatisi (deli dana hastalığı)'nden oluşan hayvan hastalıkları ile kuru, Creutzfeld-Jakob hastalığı, Gertsman-Straussler-Scheinker sendromu ve fatal familial insomniya'dan oluşan ve insanda görülen hastalıklar bulunur.<sup>2</sup>

İnsanda görülen bulaşabilen spongiform ensefalopatiler;

#### **Sporadik (idyopatik)**

- 1.Sporadik Creutzfeld- Jakob hastalığı (sCJD)
- 2.Sporadik fatal insomnia (SFI)

#### **Genetik (Dominant geçişli)**

- 1.Familiyal CJD (fCJD)
- 2.Gertsman- Straussler- Scheinker sendromu (GSS)
- 3.Familiyal fatal insomnia (FFI)

#### **Edinsel (Prion enfeksiyonu)**

1. Kuru
2. İyatrojenik CJD (iCJD)
3. Yeni varyant CJD (vCJD) olarak sınıflanmaktadır.<sup>2</sup>

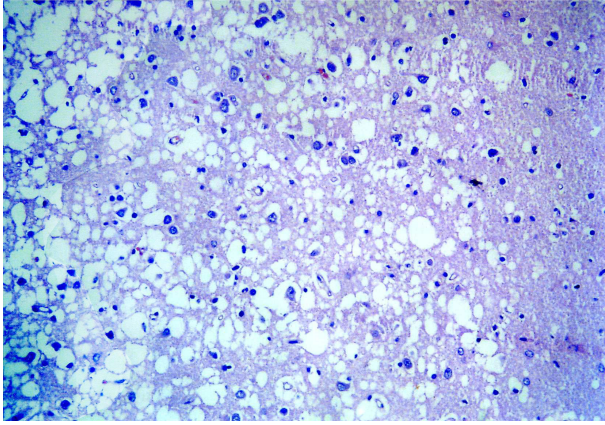
**Patogenez:** "Protein enfeksiyöz partikül" anlamına gelen prion, insan vücudunda normalde de

var olan ve 20. kromozomda yerleşmiş prion proteini geni tarafından kodlanır. İnsan vücudunda beyin, kalp, akciğer, lenfoid doku ve daha az oranda kas dokusunda yapılan bir sialoglikoproteindir.<sup>28-31</sup> Diğer tüm proteinlerden farklı olarak, proteaz etkisine ve ısıya karşı dirençli olduğundan, proteaz rezistan protein (PrP) olarak isimlendirilmiştir.<sup>28,32</sup> İnsanda doğal olarak var olan, hücre PrP formunun (PrP<sup>c</sup>), prion hastalıklarında görülen PrP'den (PrP<sup>sc</sup> ya da PrP<sup>cid</sup>) protein diziliminde gösterdiği bir takım farklılıklar ile ayrıldığı görülmektedir. Normalde nöronal hücre yüzeylerinde yer alan ve anti-apoptotik sinyal üretiminde rol oynayan PrP<sup>c</sup>, sinapslarda sinirsel impuls üretimi de sağlamaktadır.<sup>28,29,33</sup> PrP<sup>c</sup>, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mutasyonlarla, bulaşıcı etkenlerle ya da kendiliğinden PrP<sup>sc</sup> formuna dönüşebilir ve bu da klinikte prion hastalıkları dediğimiz hastalık tablolarının oluşumuna yol açabilir.<sup>28</sup> Son yıllarda, bulaşabilen spongiform ensefalopatilerin, nozolojik açıdan Alzheimer ve Parkinson hastalığı ile birlikte nörodejeneratif hastalıklar grubu içinde ele alınması gerektiğini savunan çalışmalar mevcuttur.<sup>34</sup>

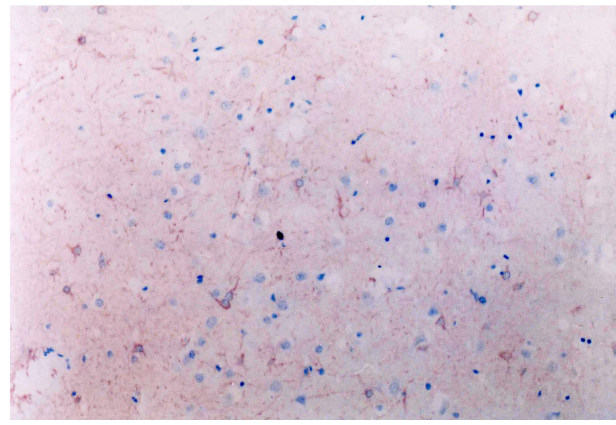
#### **Klinik bulgular:**

Prion hastalıklarının en sık görüleni Creutzfeld- Jakob hastalığıdır (CJD).Görülme oranı milyonda bir olarak bildirilmiş olup, %85-90 oranında sporadik formda karşımıza çıkmaktadır.<sup>28,35</sup> Sporadik form, prion protein mutasyonunun nedeninin bilinmediği, herhangi bir risk faktörü ile açıklanamayan, kendiliğinden ortaya çıkmış bir formdur. İleri yaş grubunda (ortalama 60 yaş) görülür. Hafıza ve bilinç kaybı bulguları ile karakterize başlangıcı olan, davranış bozuklukları, ataksi ve bazı olgularda miyoklonusun izlendiği, ortalama yaşam süresinin 4 ay-1yıl olduğu bir hastalıktır.<sup>28</sup>

Varyant form CJD (v-CJD), son yıllarda gündeme gelmiş bir hastalık formudur. İngiltere'de 90'lı yıllarda çok sayıda olgu gösterilmiş ve sığır etinin yoğun tüketildiği ülkemizde, geçtiğimiz birkaç yıl içinde medyada geniş oranda yer almıştır. Varyant form daha genç bir hasta grubunda (ortalama 27) görülür. Sporadik formdan başlıca, uzun yaşam süresi (ortalama 14 ay ) ve tipik EEG



**Resim 2.** Jacob-Creutzfeld hastalığında yaygın spongiform değişiklik (HEX 200).



**Resim 3.** Jacob- Creutzfeld hastalığında PrPsc pozitifliği (HEX 200).

bulgularının olmayışı ile ayrılır. Klinikte ön planda psikiyatrik ve duyuşsal kusurlar ile kendini gösterir.<sup>28</sup>

**Patolojik Bulgular:** Beyin atrofisi CJD 'nin hızlı klinik seyri nedeni ile çok sık görülen bir bulgu değildir. Ancak, yaşlılar ve uzun süreli olgularda, beyin ağırlığının 850 gr'a kadar düşebildiği ağır atrofi görülebilmektedir.<sup>36</sup>

**Mikroskopik Bulgular:** En yaygın görülen bulgu, ön planda frontal ve oksipital korteks ile bazal ganglionlar, talamus ve serebellumda görülen spongiozdur (Resim 2). Spongioz ile birlikte, belirgin nöron kaybı ve gliozis de tabloya eşlik eder. Globüler tarzda, amiloidik kuru plaklarının gösterilmesi, CJD için önemli bir bulgudur. Anormal prion proteinleri, protein yapılarının kazandığı doğal bir avantaj ile kümeler halinde çökebilir ve HE preparatlarında pembe renkli, yuvarlak, çevresine dikensi saçaklanmalar gösteren, yapılar halinde görülebilirler. Sporadik olgularda bu yapıların görülebilme oranı %5-10'dur ve birikim genellikle serebellumun granüler tabakasına sınırlıdır. Bu plaklar, anti- PrP antikoru ile pozitiflik gösterirler. Klasik beta- amiloid yapısına karşı uygulanacak antikolar ile boyanma göstermezler.<sup>36</sup>

CJD'nin kesin tanısı için;

1.Genetik çalışmalarda PrP gen mutasyonunun gösterilmesi

2.İnokülasyon çalışmaları ile deney

hayvanlarında bulaşıcılığın gösterilmesi

3.Özellikle serebellumu tutan amiloid plakların gösterilmesi

4.İmmunhistokimyasal olarak PrPsc ekspresyonunun gösterilmesi (Resim 3).

5.BOS'da 14.3.3 proteininin gösterilmesi gereklidir.

Günümüzde en yaygın kullanılan yöntem, PrPsc ekspresyonunun immunhistokimyasal olarak gösterilmesidir. Diğer yöntemler nisbeten pahalı oluşları, uzun sürede cevap alınabilmesi ya da güvenirliliğinin tartışmalı oluşu gibi nedenler ile pratikte daha sınırlı kullanım alanı bulmaktadır.<sup>28</sup>

Sonuç olarak, merkezi sinir sistemi enfeksiyon hastalıklarının patolojisi, oldukça karmaşık ve sıklıkla birbirleriyle örtüşen tabloları içermektedir. Bu nedenle otopsi uygulamalarında, enfeksiyon etkeninin dokuda yarattığı değişikliklerin tanınmasının yanısıra, histokimyasal yöntemlerle etkenin dokuda gösterilmesi, etkenin izolasyonu, kültürde üretilmesi ve deney hayvanlarında etkenin oluşturduğu doku reaksiyonlarının gözlenmesi, enfeksiyon hastalıkları patolojisine yaklaşımda giderek daha büyük önem kazanmaktadır. Bu durum özellikle ani ölüme yol açarak, adli otopsi uygulama alanına giren olgularda yeterli ve uygun örnekleme yapılmasını gerekli kılmaktadır. Enfeksiyon patolojisinde özellikle de merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında rutin uygulamalarda da kullanılması

gerken, patoloji, mikrobiyoloji, genetik, immunoloji ve belki epidemiyoloji gibi tıp dallarının birlikteliğini gerektiren bir alt yapının oluşturulması ülkemiz için de giderek kaçınılmaz hale gelmektedir.

### KAYNAKLAR

- Gray F, Alonso JM. Bacterial infections of the central nervous system. In Graham DI, Lantos PL eds. Greenfield's Neuropathology, 7<sup>th</sup> ed. (vol 2) London: Arnold publ; 2002 .p.151-89.
- Love S, Wiley CA. Viral diseases. In Graham DI, Lantos PL eds. Greenfield's Neuropathology, 7<sup>th</sup> ed (vol 2) London: Arnold publ; 2002. p.1-70.
- Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. Infect Dis Clin North Am 1990;4:599-622.
- Hammer SM, Connolly KJ, Viral aseptic meningitis in the United States: clinical features, viral etiologies and differential diagnosis. Curr Clin Top Infect Dis 1992;12:1-25.
- Muir P, van Loon AM. Enterovirus infections of the central nervous system . Intervirology 1997; 40: 153-66.
- Rotbart HA. Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis 1995;20: 971-81.
- Ohka S, Yang WX, Terada et al. Retrograde transport of intact poliovirus through the axon via the fast transport system. Virology 1998;250: 67-75.
- Ren R, Racaniello VR. Poliovirus spreads from muscle to central nervous system by neural pathways. J Infect Dis 1992; 166: 747-52.
- Alan CJ, Hongtao Y, Ridaura C. Quantitative study of the infection in brain neurons in human rabies. Journal of Med Virology 2001; 65:614-8.
- Hamilton RL, Wiley CA. Neuropathology of viral infections of the nervous system. Davis RL, Robertson DM. in Textbook of Neuropathology. 3<sup>rd</sup> ed, Williams&Wilkins, Waverly Company;1997 :927-1039.
- Conomy JP, Leibowitz A, Mc CombsW, Stinson J. Airborne rabies encephalitis: demonstration of rabies virus in the human central nervous system. Neurology 1977;98:583-594.
- Winkler WG, Fashinelli TR, Leffingwell L et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker. JAMA 1973; 226: 1219-21.
- Winkler WG, Baker EF, Hopkins CC. An outbreak of non-bite transmitted rabies in a laboratory animal colony. Am J Epidemiol 1972;95: 267-77.
- Baer GM, Shaddock JH, Houff SA et al. Human rabies transmitted by corneal transplant. Arch Neurol 1982;39: 103-7.
- Mossakowski MJ, Zelman IB. Pathomorphological variations of the AIDS- associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Folia Neuropathol 2000;38:91-100.
- Peakman M, Vergani D. Human immunodeficiency virus and AIDS. in Basic and clinical immunology 1<sup>st</sup> ed. London, Churchill Livingstone;1997: 277-86.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. Secondary immunodeficiency. in Immunology, 6<sup>th</sup> ed. London, Mosby; 2001: 313-22.
- Luabeya MK, Dallasta LM, Achim CL, Pauza CD, Hamilton RL. Blood-brain barrier disruption in simian immunodeficiency virus encephalitis. Neuropathol Appl Neurobiol 2000;26:454-62.
- Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes K. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course and complications. Ann Intern Med 1983;98:958-72.
- Whitley RJ, Lakemann F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. Clin Infect Dis 1995;20: 414-20.
- Medansky RS, Handler RS. Herpes . Clin Prev Dent 1982; 4: 16-8.
- Sehayik RI, Bassett FHD. Herpes simplex infection involving the hand. Clin Orthopaed 1982;166:138-40.
- Johnson RT. Viral infections of the nervous system, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia , PA: Lippincot- Raven, 1998.
- Baczko K, Lampe J, Liebert UG et al. Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain . Virology 1993;197: 188-95.
- Centers for disease control. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance- United States. MMWR 1982;31:585-8.
- Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. Pediatr Neurol 1989;5:339-41.
- Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H et al. Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases. JAMA 1969; 207: 2248-54.
- Ersoy G, Karayel F, Toprak S. Creutzfeldt –Jakob hastalığı; otopsi bulguları ve genel bilgilerin değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi 2003;17(2): 8-13.
- Bounhar Y, Zhang Y, Goodyer CG, Le Blanc A. Prion protein protects human neurons against Bax- mediated apoptosis. J Biol Chem 2001;276:39145-9.
- Knight RSG, Will RG. Prion diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75 (Suppl I):i36-i42.
- Head MW, Ritchie D, Smith N et al. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic and variant Creutzfeldt-Jakob disease: An immunohistochemical, quantitative and biochemical study. Am J Pathol 2004; 164:143-53.
- DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion disease. Am J Pathol 1995;146: 785-811.
- Bueler H, FischerM, Lang Y . Normal development and behaviour mice lacking the neuronal-cell surface PrP protein . Nature 1992;356: 577-82.
- Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. Lancet 2004;363:51-61.
- Brown P. The risk of bovine spongiform encephalopathy (mad cow disease) to human health. JAMA 1997; 278:1008-11.
- Dearmond SJ, Kretschmar HA, Prusiner SB. Prion Diseases. in Graham DI, Lantos PL. Greenfield's Neuropathology, 7<sup>th</sup> ed. London, Arnold pbl. 2002. p.273-318.