



Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarına Yaklaşım

Prof. Dr. Rahmet GÜNER

AYBÜ Tıp Fakültesi Ankara Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

EKMUD EMEK ASİSTAN EĞİTİMİ

20. 10.2021



Yaşamı tehdit eden ve yüksek mortalite ile giden hastalıklardan

Enfeksiyon hastalıklarının acillerindedir

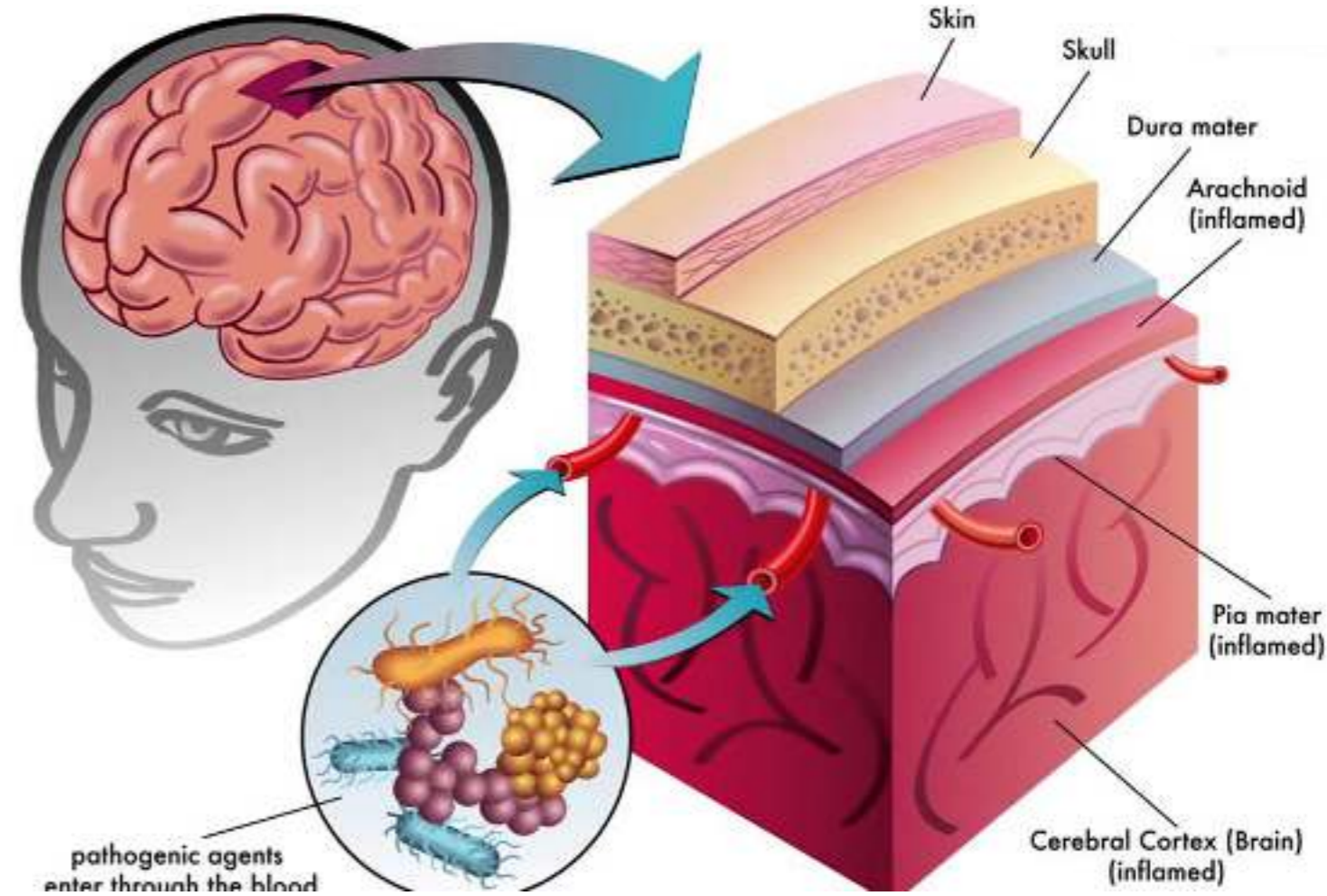


SSS Enfeksiyonları

- Menenjit
- Ensefalit
- Fokal SSS enf: Beyin abseleri, subdural empiyem vb gibi

Menenjit

- Beyin ve spinal kordu saran **leptomeningkslerin (pia mater ve araknoid)** inflamasyonu
- Subaraknoid aralıkta ve ventriküller içinde bulunan BOS'un enfekte olması



Menenjit

- **Enfeksiyöz**

Bakteriyel, viral, fungal veya tüberküloz

- **Nonenfeksiyöz**

SAK, sarkoidoz, kanser, kollajen vasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, invaziv girişimler sonrası



Meningit

- Toplum ve hastane kaynaklı
- **%70** --> 5 yaşın altında
- Sonbahar sonu kış ve ilkbahar başında sık
- Enfeksiyon etkeninin virülansına ve enfeksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak akut subakut veya kronik..

Semptom başlangıcı

- Akut: Birkaç saat - birkaç gün
- Subakut: 5-30 gün
- Kronik: > 30 gün

Akut Menenjit Etkenleri

Bakteriler

- ✓ *S.pneumoniae*
- ✓ *N.meningitis*
- ✓ *H.influenza*
- ✓ *S.aureus*
- ✓ *E.coli*
- ✓ *Salmonella spp*
- ✓ *P.aeruginosa*
- ✓ *L.monositogenes*
- ✓ *Leptospira spp*
- ✓ Riketsiyalar
- ✓ *Ehrlichia spp*

Virusler

- ✓ *Enterovirusler*
- ✓ *Kabakulak virusu*
- ✓ *Arbovirusler*
- ✓ *Lenfositik koriyomenenjit virusu*
- ✓ *Herpes virusler*
- ✓ *Adenovirus*
- ✓ *HIV*

Protozoalar

- ✓ *Acanthamoeba*
- ✓ *Naegleria fowleri*

Helmintler

- ✓ *Angiostrongilus cantonensis*
- ✓ *Strongiloides stercoralis*

Subakut ve Kronik Menenjitler

Bakteriler

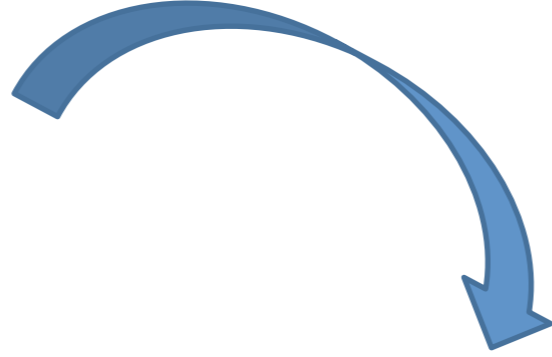
- ✓ *Mycobacterium tuberculosis*
- ✓ *Brucella* spp
- ✓ *Treponema pallidum*
- ✓ Nokardiyalar
- ✓ Aktinomycetler
- ✓ *Borrelia burgdorferi*

Funguslar

- ✓ *Candida albicans*
- ✓ *Cryptococcus neoformans*
- ✓ *Histoplasma capsulatum*
- ✓ *Aspergillus*
- ✓ Zigomiçetler

Kronik / Rekürren Menenjit

- Enfeksiyonlar
- Malignite
- İnflamatuvar patolojiler
- Kimyasal menenjit



Etyolojide ülkemiz açısından

- Tüberküloz
- Brusella
- Lyme

Menenjit Etkenleri

- **Neonatal periyodda;**

- ✓ Gram negatif enterik basiller
- ✓ *Enterococcus spp*
- ✓ Grup B streptokoklar (*S. agalactiae*)
- ✓ *L. monocytogenes*

- **3 ay-18 yaş**

- ✓ *H. influenza* tip b
- ✓ *S. pneumoniae*
- ✓ *N. meningitidis*

- **Erişkinlerde (18-50 yaş)**

- ✓ *S.pneumoniae*
- ✓ *N. meningitidis*

- **50 yaş üstü**

- ✓ *S.pneumoniae*
- ✓ *N.meningitis*
- ✓ Gram negatifler
- ✓ *Listeria spp*

“Her yaş grubunda ülkemiz için **TÜBERKÜLOZ**”

Toplum Kökenli Bakteriyel Menenjitlerde Epidemiyoloji

- Bakteriyel menenjitlerde etken mikroorganizmalar **yaş** gruplarına ve **predispozan faktörlere** bağlı olarak farklılık göstermekte
- Toplum kökenli menenjitlerde en sık etkenler
 - *S.pneumoniae*
 - *H.influenza*
 - *N.meningitidis*

Toplum Kökenli Bakteriyel Menenjit Epidemiyoloji

- Son 15 yıldır *H. influenza* tip b, *N. meningitidis* serogrup C ve konjuge pnömokok aşılarının kullanıma girmesiyle birlikte toplum kökenli bakteriyel menenjit epidemiyolojisi değişmekte
- Aşı sonrasında çocuklarda ve erişkinlerin büyük kısmında **bakteriyel menenjit insidansında dramatik bir azalma** gözlenmektedir

Toplum Kökenli Bakteriyel Menenjit Epidemiyoloji

- ***L.monocytogenes*** erişkinde 3. en sık menenjit etkeni
 - ✓ İleri yaş (> 60 y)
 - ✓ İmmünkompromizan komorbidite(DM, malignite, IS tedavi vs)
- ***H.influenzae* ve *S.aureus*** erişkin dönemde %1–2 oranında
- Altta yatan durumlarla ilişkili
- Otit ve sinüzit (*H.influenzae*) ya da endokardit (*S.aureus*)

Toplum Kökenli Bakteriyel Menenjit Epidemiyoloji

ESCMID Guideline 2016

TABLE 2.1. Causative organisms of neonatal meningitis^a

Country	United Kingdom [12]	France [13]	Spain [14]	Netherlands [4]	Total
Observation period	2010–2011	2001–2007	1997–1998	2006–2012	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	150	258	69	88	565 (58%)
<i>Escherichia coli</i>	41	123	12	27	203 (21%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	11	7	0	1	19 (2%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	8	0	3	39 (4%)
Other	72	43	22	14	156 (16%)
Total	302	444	66	133	

^aStudies were performed in different time periods, with varying vaccination strategies per country.

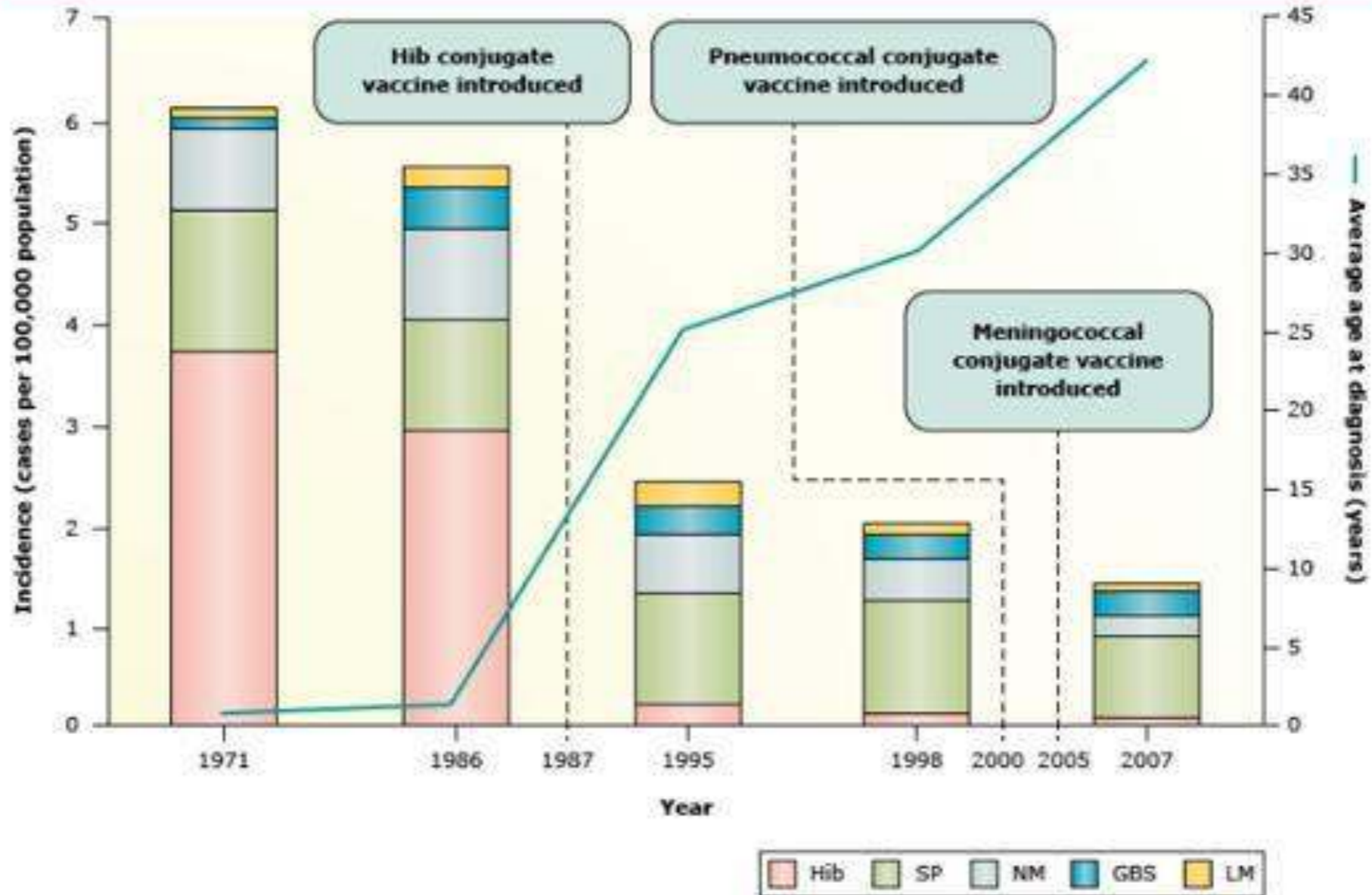
- **Pnömonokok: %53**
- **Meningokok: %27**
- ***Listeria* spp: %4**
- ***H.influenza* tip b: %3**

 **ERİŞKİN**

TABLE 2.3. Causative organisms of adult bacterial meningitis

Country	Denmark [25]	Turkey [26]	United Kingdom [27]	Czech Republic [28]	Netherlands [4]	Total
Observation period	1998–2012	1994–2003	1997–2002	1997–2004	2006–2012	
<i>Neisseria meningitidis</i>	42	251	550	75	171	1089 (27%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92	457	525	82	1001	2157 (53%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	2	48	3	56	112 (3%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	5	6	48	21	74	154 (4%)
Other	30	68	124	35	291	548 (13%)
Total	172	784	1295	216	1593	4060

Effect of conjugate vaccines on bacterial meningitis infections

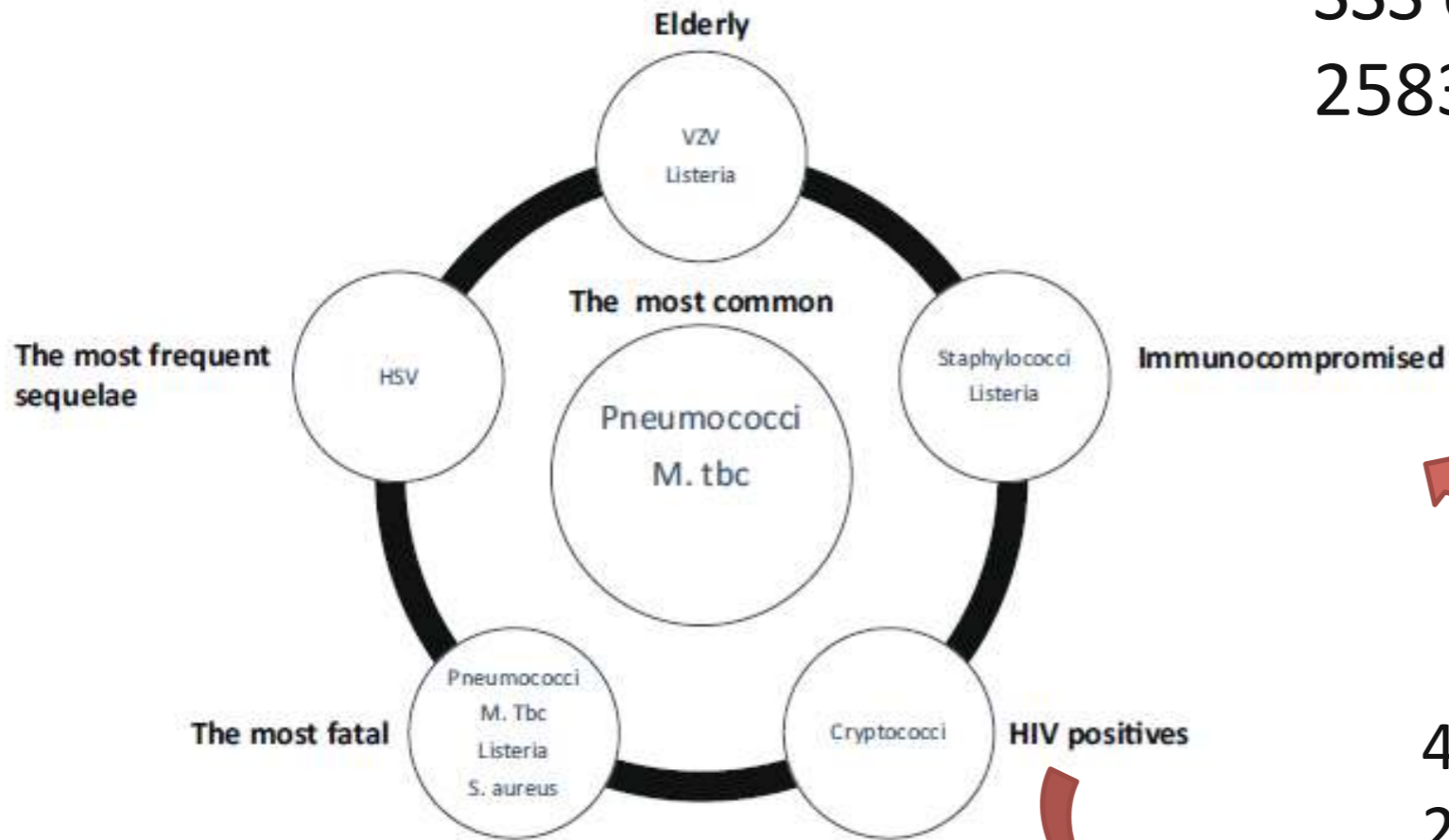


1990'lı yıllarda *H. influenzae* tip b aşısı uygulamaya konulduktan sonra *H. influenzae* çocuklarda major etken olarak düşünülmemeye başlanmış

The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study

H. Erdem^{1,2} · A. Inan³ · E. Guven⁴ · S. Hargreaves⁵ · L. Larsen⁶ · G. Shehata⁷ ·

2012-2014 yılları arasında toplum kökenli SSS enfeksiyonları;
2583 hasta, 37 merkez, 20 ülke katılımı



477 (%18.5) hasta sekel ile iyileşme
227 (%8.8) ölüm
1879 (%72.7) tam kür

Altta Yatan Faktöre Göre Etkenler

Konak Problemi	Sık saptanan mikroorganizma	Enfeksiyona yol açma sıklığı
Opsonizan antikor eksikliği	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Tüm yaş gruplarında yaygın
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Çok küçük çocuklarda yaygın
Anatomik / fonksiyonel aspleni	<i>S. pneumoniae</i>	Nadir
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Çok nadir
Kompleman eksikliği	<i>N. meningitidis</i>	Çok nadir
Glukokortikoid kullanımı	<i>Listeria monocytogenes</i>	Nadir
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Nadir
	<i>C. neoformans</i>	Tedavisiz hastaların yaklaşık % 5'i kriptokokal menenjit tanısı alır
HIV enfeksiyonu	<i>S. pneumoniae</i>	Yaygın hastalık
	<i>L. monocytogenes</i>	Nadir

Ensefalit

- Parankimal beyin inflamasyonu
- Genellikle **virüslerle** meydana gelir

Etkenler

- HSV
- VZV, CMV, HHV-6 --> genellikle immünsüpresiflerde
- Arbovirüsler (WNV vs)
- Respiratuar virüsler
- HIV--> Ensefalit ile presente olabilir veya tedavi altında CD8 ensefaliti (immün rekonstriksiyon) şeklinde presente olabilir

Virüsler dışında ensefalit nedenleri

- *L. monocytogenes*--> Rombensefalit
- *Rickettsia*
- *Ehrlichia* spp.
- *Bartonella* spp.
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Toxoplasma gondii* --> İmmünsüpreselerde
- *N. fowleri*, *Acanthamoeba* spp.

Nörobruselloz

Brusellozun seyri
sirasında % 5

Akut → Meningoensefalit

Kronik

Menenjit

Ensefalit

Miyelit

Serebral tutulum

Kranial palsiler

Periferik nörit

Radikülit

Franco MP et al. Human brucellosis. **Lancet Infect Dis** 2007;7(12):775-86.

Demiroğlu YZ et al. Neurological involvement in brucellosis; clinical classification treatment and results. **Mikrobiyol Bul** 2011;45(3):401-10.

Gul HC, Erdem H. **2020**. Brucellosis (Brucella species) In Bennett JE Dolin R Blaser MJ (eds) **Mandell** 9 ed. Elsevier Co p. 2753-59

Beeching N, Erdem H. **2016**. Brucellosis In: Cohen J Day J eds. **Cohen's Textbook of Infectious Diseases** Section 6 Chapter 129: 1098-1101

Tüberküloz Menenjit

- Primer infeksiyonun erken/geç komplikasyonu
- Bazal menenjit, en sık 6. kafa çifti etkilenir
- Vasküler değişiklikler; iskemi, infarktlar
- Hidrosefali !!!

Patogeneze

- Hematojen yol, virüsler dahil patojenlerin SSS'ne ulaşmasında en önemli yoldur.
- Duranın bütünlüğünün bozulduğu durumlarda bakteri BOS'a doğrudan ulaşabilir.

Patogenez

- Kolonizasyon ve invazyon
- İnvasküler survival
- Menengial invazyon

Patogenez

Kolonizasyon ve İnvazyon ;

- Çoğu menenjeal patojenler **yüzey komponentleri** ile (fimbria veya pili) mukozaya kolonize olur
- Konak mukoza epitelinin kolonizasyonu **mukozadaki IgA'nın yıkılmasına sebep olan patojen tarafından salınan IgA proteaz** aracılığı ile kolaylaşır
- Kolonizasyon sonrası **epitele invazyon** gelişir
- Transselüler arayollar ile **solunum yolu epiteli** geçer

Patogenez

- **Intravasküler survival**
 - İnvazyon sonrası **kan dolaşımına giren** bakteriler özellikle alternatif kompleman arayoluna hasar verir
 - Bakteriyel kapsüller polisakkarid en önemli mekanizma
 - Komplemanın bakterisidal aktivitesinden kaçan patojenler **kan dolaşımında yaşar ve kan beyin bariyerini BOS içerisine doğru geçer**

Patogenez

- **Menengeal invazyon**

- BOS içine bakteri geçişinin mekanizması net değil?

- Choroid plexus yolu ile ve bakteri yüzeyindeki S fimbria ile olmaktadır
- Bir çok yolun kombinasyonu

- BOS invazyonu sonrası BOS taki **yetersiz humoral immunitite**

- Spesifik olarak BOS içerisinde **kompleman ve immunglb düzey yetersizliği**



bakteri çok yüksek konsantrasyonda çoğalır enflamasyon tetiklenir

- BOS içerisine lökositlerin erken efluksuna rağmen BOS'taki konak savunmaları fonksiyonel opsonik ve bakterisidal aktivite eksikliği nedeni ile yetersiz kalır

Fizyopatoloji

- Meningenjite reabsorbsiyonun bozulması sonucu **HİDROSEFALİ**
- İnflamasyon artışı ile **BEYİN ÖDEMİ**
- Beyin ödemi ile **KAPİLLER BASINÇ ARTIŞI**
- Dolaşım bozukluğu ve kullanılan oksijenin azalması ile beyin dokusu hücrelerinde sodyum kanalları kapanır ve giderek artan **ÖDEM**
- Sonuçta **İNTRAKRANİYAL BASINÇ ARTAR ve SEREBRAL KAN AKIMI AZALIR.**

Fizyopatoloji ve Sonuçta Oluşanlar

- KİBAS → **Papil ödemi**
- İnflamasyon → **Beyinde kanama ve infarkt alanları**
- Beyin total vücut ağırlığının %2'si iken metabolizmanın %15'i beyine aittir. Ödem sonucu kan dolaşımı bozulur ve nöronlar azalan oksijen varlığında daha fazla glukoz tüketmek zorunda kalırlar → → **BOS glukozu azalır**
- **Laktat birikimi artar**
- Özellikle **III, VI, VII ve VIII. sinir motor defisitleri**

Klinik Belirti ve Bulgular

- İnkubasyon süresi birkaç gün
- Gecikmiş tedavi sonucu kalıcı nörolojik sekel oranı çok yüksek
- Erken tanı ve hızlı tedavi şart !!
- Uzamış semptom varlığında tüberküloz ve bruselloz başta olmak üzere kronik menenjit etkenleri

Klinik Belirti ve Bulgular

- Başağrısı + ateş + menengeal irritasyon bulguları
- Halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma gibi konstitüsyonel semptomlar
- Hafif letarji
- Çocukluk yaş döneminde konvülzyon
- Fotofobi, uyuklama, bilinç değişiklikleri

Klasik triad:
ATEŞ + ENSE SERTLİĞİ + MENTAL DEĞİŞİKLİK

Erişkinde Bakteriyel Menenjit Kliniği

TABLE 3.2. Presenting clinical characteristics of adults with bacterial meningitis

Country	Netherlands [41]	France [42]	Spain [43]	Iceland [44]	Denmark [25]
Observation period	1998–2002	2001–2004	1996–2010	1975–1994	1989–2010
No. of patients	696	60	295	119	172
Headache	87%	87%	—	—	58%
Nausea/vomiting	74%	—	45%	—	—
Neck stiffness	83%	—	69%	82%	65%
Rash	26%	—	20%	52%	—
Fever (>38.0°C)	77%	93%	95%	97%	87%
Altered mental status	69%	30%	54%	66%	68%
Coma	14%	—	7%	13%	16%
Focal neurologic deficits	34%	23%	15%	—	21%
Triad of fever, neck stiffness and altered mental status	44%	—	41%	51%	45%



Sadece % 41-51 hastada klasik triad bir arada tespit edilmiş

Klinik Belirti ve Bulgular

- **Motor-mental bozukluklar**
 - Konfüzyon, ajitasyon, stupor, koma, işeme-dışkılama bozuklukları
- **Döküntüler**
 - Menengokokal menenjitte (döküntülü hastaların %90'ı)
- **Hiponatremi ile birlikte uygunsuz ADH salınımı**



Klinik Belirti ve Bulgular

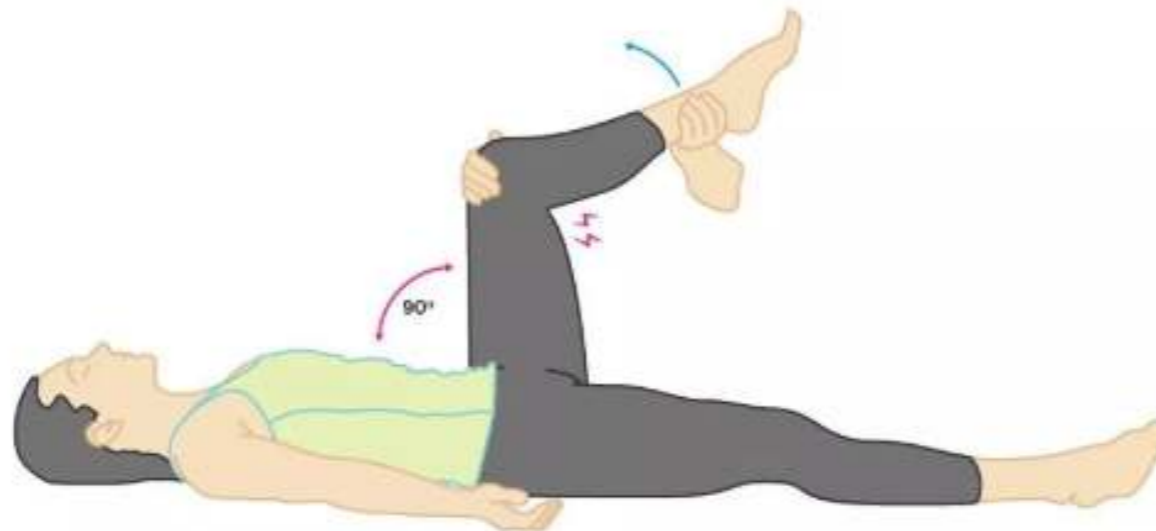
- **Menengeal irritasyon bulguları pozitifliği**
 - Ense sertliği
 - Kernig belirtisi
 - Brudzinski belirtisi
 - Tüfek tetiği postüründe yatış
 - Opustotonus
- **Refleks şiddetinde değişiklik, patolojik reflekslerin ortaya çıkması**
- **KİBAS bulguları**

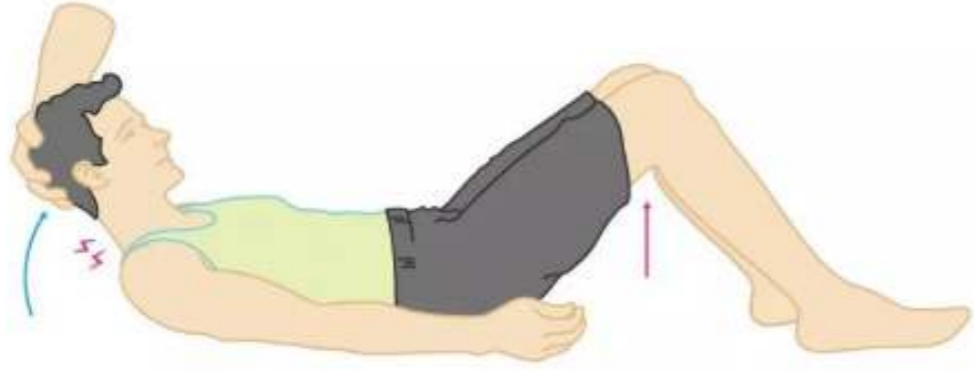
Kernig Belirtisi

To look for Kernig's sign:

1. Lie face up.
2. Flex your knee and hip in a 90° angle while someone else slowly extends your knee.

If you feel either resistance or pain, see a doctor right away for treatment.





Brudzinski Belirtisi



Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski testlerinin duyarlılığı

Çalışmalarda

- Bu klinik işaretlerin BOS'taki pleositozu **düşük oranda** tahmin edebildiği gösterilmiş
- Sensitiviteleri: Ense sertliği %31, Brudzinski %9, Kernig %11
- Bu bulguların yokluğu (öz Kernig ve Brudzinski) bakteriyel menenjit **tanısını dışlamada kullanılmaz !**



OLGU 1

- SA, 32 yaş, erkek hasta
- **Kronik sinüzit** dışında bilinen hastalığı yok

21.09.202:

- Anlamsız bakış, konuşamama, bilinç bulanıklığı olması üzerine acil servise başvuruyor
- Bir gün önce başlayan ateş, üşüme-titreme, bulantı-kusma, şiddetli baş ağrısı şikayetleri mevcut
- 1 hafta önce ÜSYE öyküsü mevcut

OLGU 1

FM:

- Bilinci konfü, yer-zaman oryantasyonu kooperasyonu yok
- Vücut sıcaklığı:38,6°C TA:120/80
- BB: Ense sertliği + kernig + brudzinski +
- Diğer sistem muayeneleri normal

Laboratuvar:

- WBC:10.500 (%72 PNL) ALT:119 AST:38 LDH:360
- CRP:18 PCT:0.16

Klinik Belirti ve Bulgular

Viral menenjit

- Başlangıç akut olmakla birlikte prodromal grip benzeri bir dönem
- Yüksek ateş başağrısı halsizlik fotofobi uykuya meyil
- Genellikle ciddi bilinç değişiklikleri yoktur
- Kafa sinirlerine ait bulgular nadirdir
- Menengeal irritasyon bulguları vardır
- Tedavi edilmeksizin 1-2 haftada iyileşir

Klinik Belirti ve Bulgular

Tüberküloz menenjit

- Olguların 2/3'ünde 2-3 haftalık prodrom vardır.
- Genellikle ailede tbc öyküsü pozitiftir
- Akciğer bulguları olb
- Kafa sinirleri tutulum oranı yüksektir
- HSM olb
- Şuur bozuklukları sıktır

Evre 1

Bilinç açık
Nörolojik defisit yok
Hidrocefali yok

Evre 2

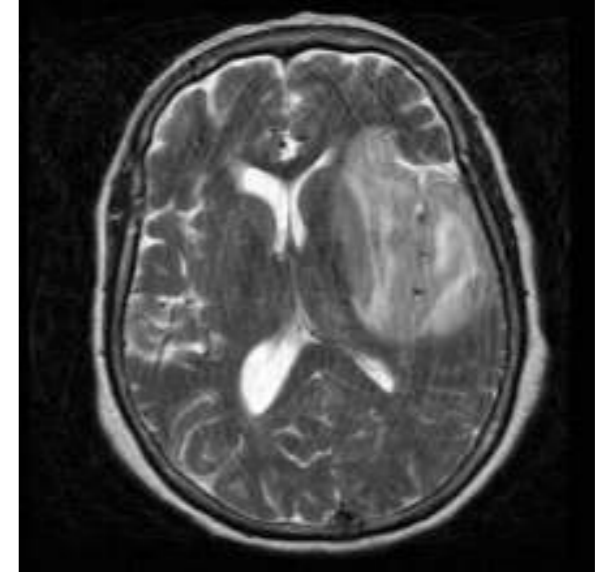
Bilinç konfü
Nörolojik defisit var
KS felci

Evre 3

Stupor
Hemipleji
Parapleji

HSV Ensefaliti

- Klasik olarak **tek taraflı temporal lob ensefaliti**
- **Kişilik değişiklikleri**
- **Bilinç değişiklikleri**
- **Nöbetler**
- **Fokal nörolojik bulgular** (disfazi güçsüzlük ve parestezi vs) ile karakterize klinik belirtilere yol açar
- Bilateral temporal lob tutulumu veya temporal lob insula ve singulat dışındaki lezyonlarda—> HSV olasılığı daha düşük



Results of a Multinational Study Suggest the Need for Rapid Diagnosis and Early Antiviral Treatment at the Onset of Herpetic Meningoencephalitis

Hakan Erdem,^a Yasemin Cag,^b Derya Ozturk-Engin,^c Sylviane Defres,^{d,e} Selcuk Kaya,^f Lykke Larsen,^g Mario Poljak,^h Bruno Barsic,ⁱ Xavier Argemi,^j Signe Maj Sørensen,^k Anne Lisbeth Bohr,^l Pierre Tattevin,^m Jesper Damsgaard Gunst,ⁿ Lenka Baštáková,^o Matjaž Jereb,^p Isik Somuncu Johansen,^q Oguz Karabay,^q Abdullah Umut Pekok,^r Oguz Resat Sipahi,^s Mahtab Chehri,^t Guillaume Beraud,^u Ghaydaa Shehata,^v Rosa Fontana Del Vecchio,^w Mauro Maresca,^w Hasan Karsen,^x Gonul Sengoz,^y Mustafa Sunbul,^z Gulden Yilmaz,^{aa} Hava Yilmaz,^z Ahmad Sharif-Yakan,^{bb} Souha Shararah Kanj,^{bb} Emine Parlak,^{cc} Filiz Pehlivanoglu,^y Fatime Korkmaz,^{dd} Suheyra Komur,^{ee} Sukran Kose,^{ff} Mehmet Ulug,^{gg} Sibel Bolukcu,^c Seher Ayten Coskuner,^{hh} Nevin Ince,ⁱⁱ Yasemin Akkoyunlu,^{jj} Gulistan Halac,^{kk} Elif Sahin-Horasan,^{ll} Hulya Tireli,^{mmm} Gamze Kilicoglu,ⁿⁿ Akram Al-Mahdawi,^{oo} Salih Atakan Nemli,^{pp} Asuman Inan,^c Seniha Senbayrak,^c Jean Paul Stahl,^{qq} Haluk Vahaboglu^{rr}

ORIGINAL ARTICLE

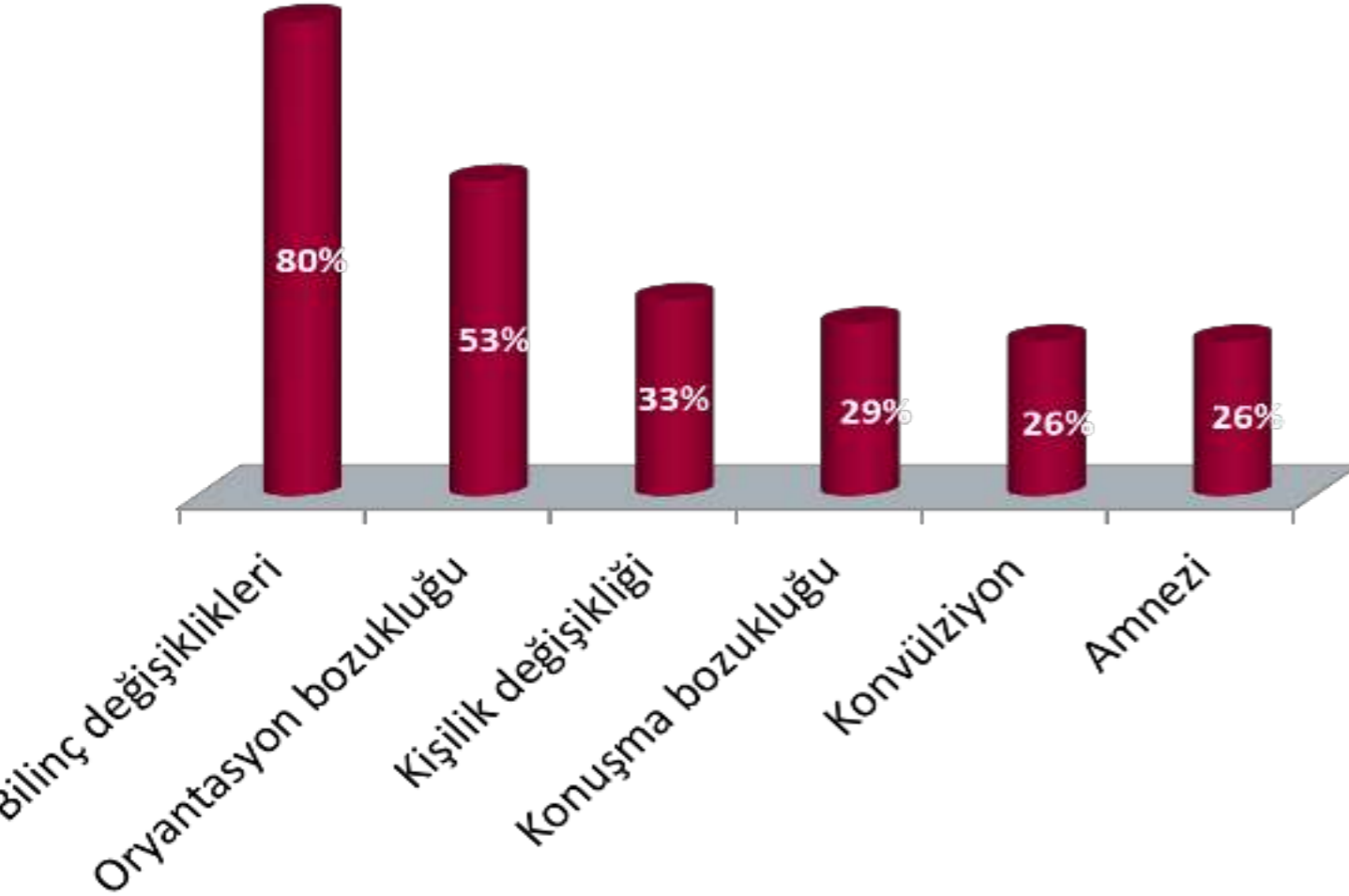
Managing atypical and typical herpetic central nervous system infections: results of a multinational study

Y. Cag¹, H. Erdem², S. Leib³, S. Defres^{4,5}, S. Kaya⁶, L. Larsen⁷, M. Poljak⁸, D. Ozturk-Engin⁹, B. Barsic¹⁰, X. Argemi¹¹,

ID-IRI ve ESGIB ortak
çalışması, 496 vaka

Ensefalit Klinik Bulgular

Sık Bulgular



	Ensefalit	Ensefalopati
Ateş	Sık	Nadir
Baş ağrısı	Sık	Nadir
Deprese metal durum	Dalgalı seyir	Mental durumda yavaş kayıp
Fokal nörolojik bulgular	Sık	Nadir
Nöbet	Sık	Nadir
Nöbet tipi	Jeneralize/fokal	Jeneralize
Hemogram	Lökositoz sık	Nadir
BOS' ta hücre	Pleositoz sık	Pleositoz nadir
EEG	Yaygın yavaşlama ve fokal pat.	Yaygın yavaşlama
MR	Fokal bulgular	Normal bulgular

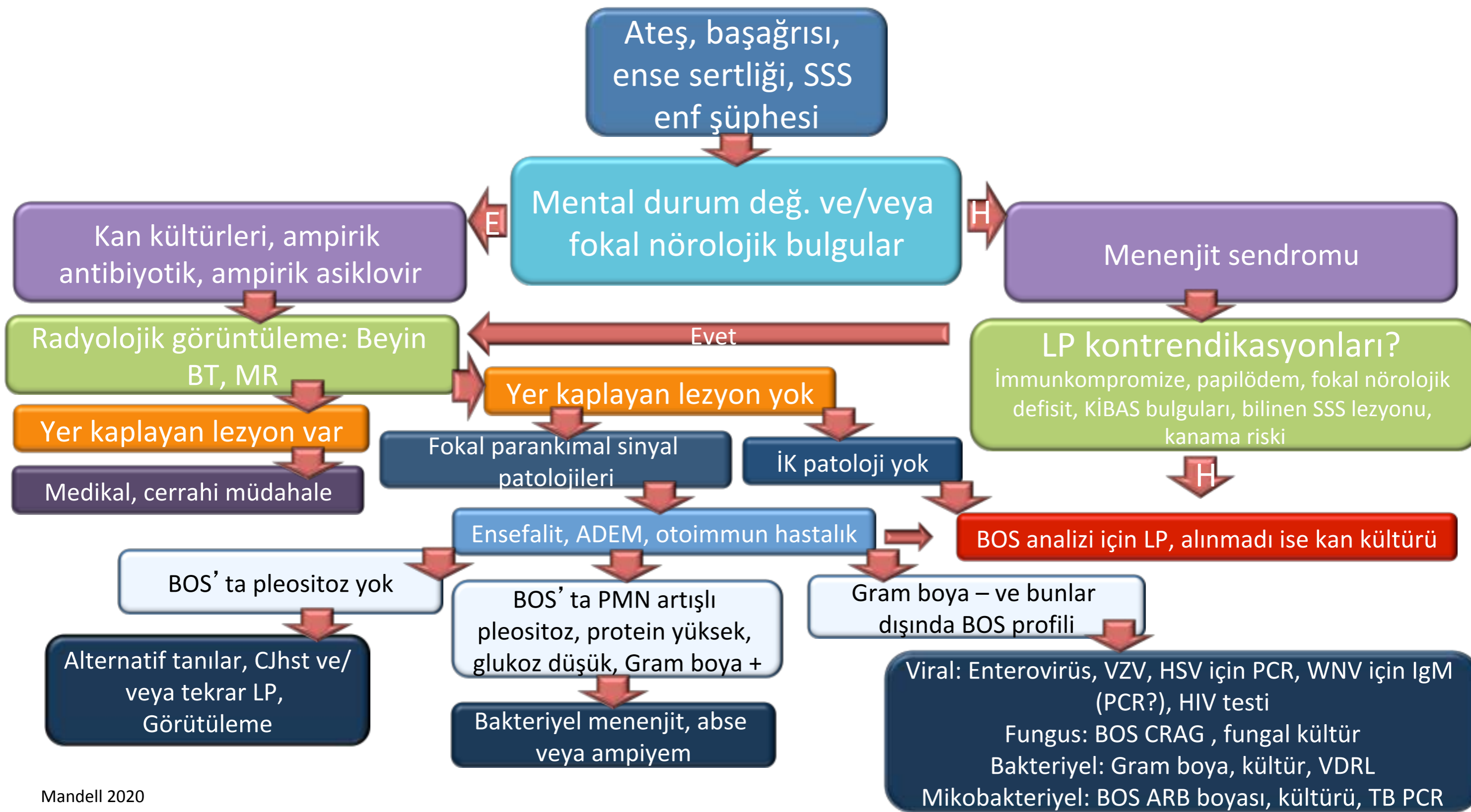
Tanı ve Ayırıcı Tanı

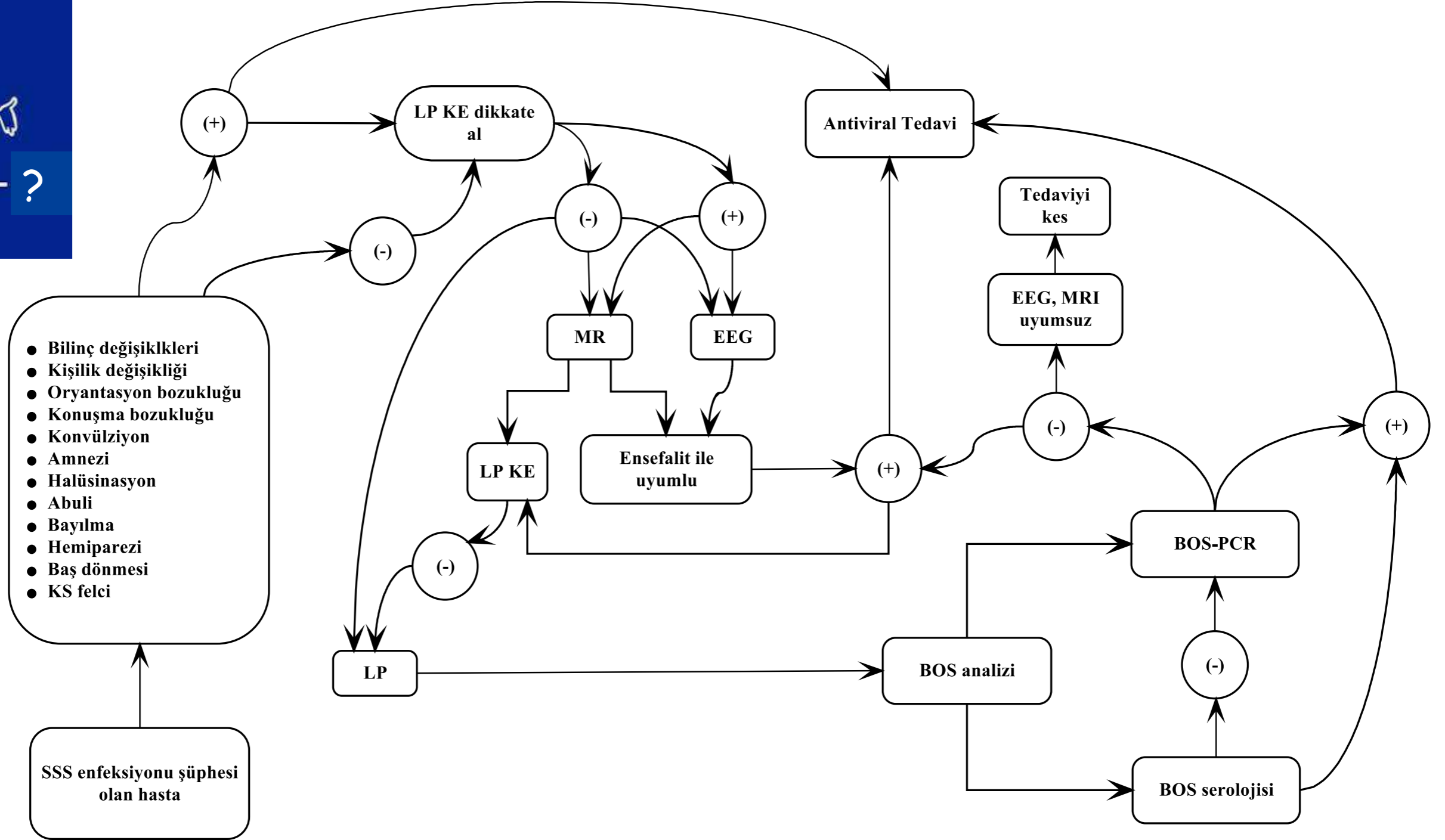
Dikkatli öykü çok önemli !

- Yakın tarihli enfeksiyon (öz. ÜSYE veya kulak enfeksiyonu)
- Yakın zamanda menenjitli hastasına maruziyet
- Enjeksiyon ilaç kullanımı
- Yakın tarihli kafa travması
- Otore veya rinore
- Yakın tarihli seyahat (ör. Hac)
- İçinde bulunulan toplumun epidemiyolojik özellikleri
- Coğrafi koşullar ve özellikler
- İnsekt teması
- Aşılama öyküsü
- Hastanın immun durumu

Tanı ve Ayırıcı Tanı

- **FM:** meningeal irritasyon bulguları
 - Ense sertliği
 - Kernig
 - Brudzinski
 - Kranial sinir muayenesi
- **Lomber ponksiyon** → BOS örneği
 - LP öncesi göz dibi incelemesi gereklidir.





Tüberküloz Menenjit Tanısı

The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-I study

Clin Microbiol Infect 2014; 20: O600–O608

H. Erdem¹, D. Ozturk-Engin², N. Elaldi³, S. Gulsun⁴, G. Sengoz⁵, A. Crisan⁶, I. S. Johansen⁷, A. Inan², M. Nechifor⁸,

Uluslararası çok merkezli çalışma; 2000 ve 2012 yılları

BOS' ta (+) kültür, PCR veya EZN boyaması (+) liği dahil edilme kriteri:

Toplam 506 hasta

Nonspesifik testlerin duyarlılığı;

- Quantiferon testi %90.2
- Otomatize kültür sistemleri %81.8
- L-J besiyeri %72.7
- ADA %29.9
- EZN boyaması %27.3

- CSF-ACS > CSF L-J kültürü ve CSF-PCR'den üstün (her ikisi için $p < 0.05$)
- L-J ve ACS kombinasyonu, bu tetkikleri tek başına kullanmaya göre daha üstün ($p < 0.05$)

Tbc menenjite tanısal yaklaşım, özellikle kaynakları yetersiz olan sağlık kurumlarında teknik kapasiteye göre kurumsallaştırılmalı

Hamsi scoring in the prediction of unfavorable outcomes from tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-II study

Hakan Erdem · Derya Ozturk-Engin · Hulya Tireli · Gamze Kilicoglu · Sylviane Defres · Serda Gulsun · Gonul Sengoz · Alexandru Crisan · Isik Somuncu Johansen · Asuman Inan · Mihai Nechifor · Akram Al-Maliki · Bruno Cacopardo · Ayse Seza Inanc · Ahmad Khalifa · Ebru Kursun · Filiz Pehlivanoglu · Natasa Popovic · Bojana Beovic · Soline Simeonova · Elif Sahin-Horasan · Melanie Catlett · Ahmet Karakas · Sukran Kose · Masse-Chabredier · Stéphane Chahine · Serkan Oncu · Alper Sener · Recep Tekin · Nazif Elaldi · Ozcan Devenci · Hacer Deniz Ozkaya · Oguz Karabay · Seniha Senbayrak · Canan Agalar · Haluk Vahaboglu

Hamsi skorlaması

Puan	Olumsuz sonuç, %
≤ 1	9.1
2	19.6
3	37.6
4	54.1
5	61.4
≥ 6	73.9

-1 puan

Mental
değişiklik ve
bulantı-kusma

Mental
değişiklik

3 puan

Diabetes
mellitus

3 puan

İmmün
yetmezlik

2 puan

Nörolojik defisit

1 puan

Hidrocefali

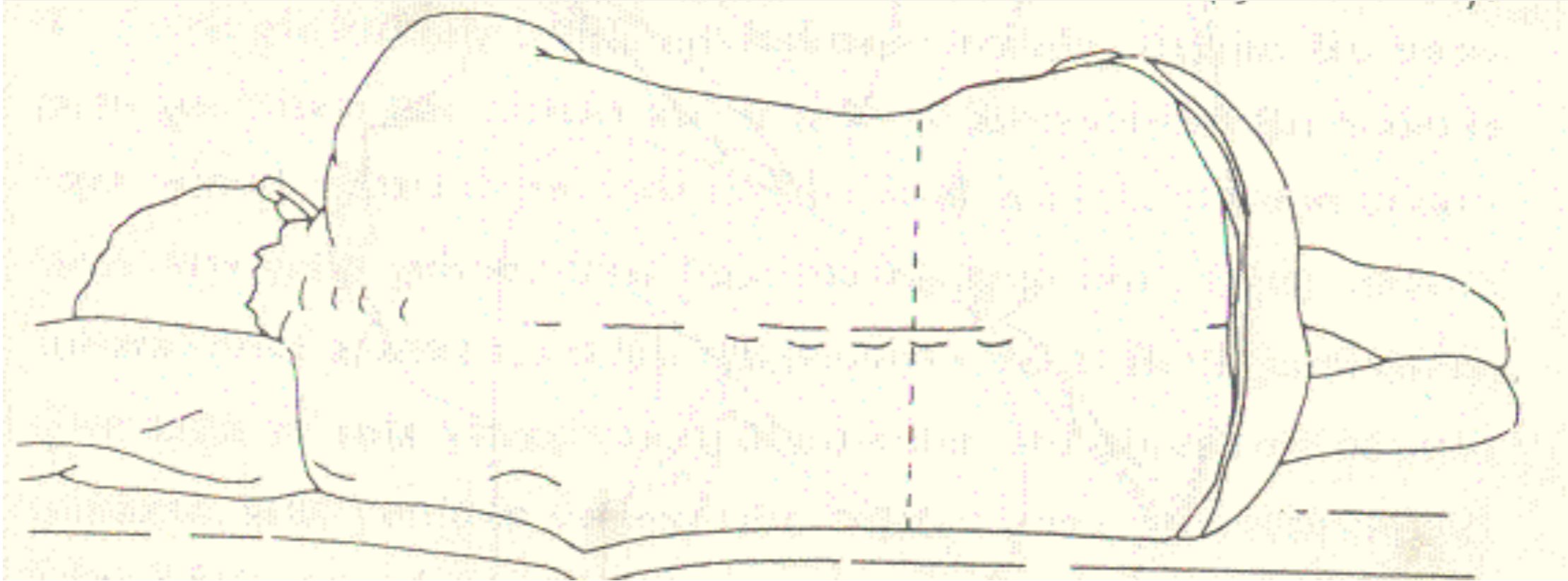
1 puan

Vaskülit

1 puan

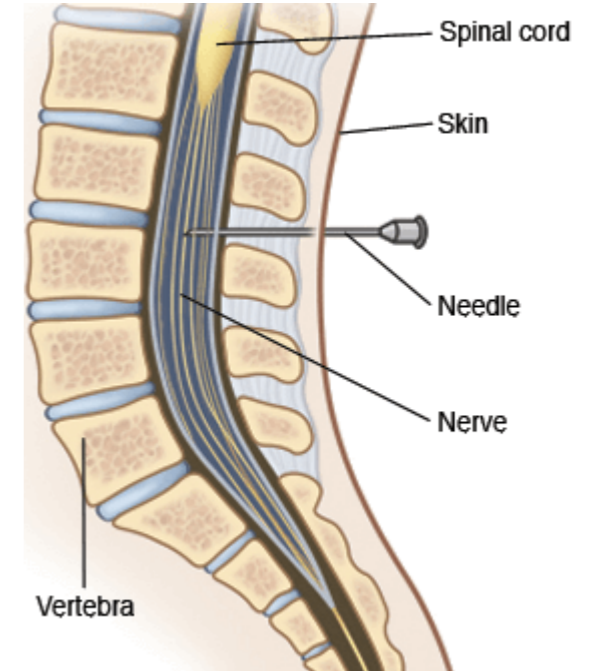
Lumbar Ponksiyon Tekniği

En sık seçilen aralık L3-L4 veya L4-L5 aralığıdır. Spinal kord erişkinde L1 düzeyine kadar iner. Spina iliaca posterior superiorları birleştiren çizginin interspinal çizgiyi kestiği nokta yaklaşık L3-L4 aralığına uyar.



LP Kontrendikasyonları

- LP yapılacak yerde yumuşak doku enf !
- Spinal epidural abse
- Trombositopeni veya diğer kanama diyatezleri
- Artmış intrakranial basınç (KİBAS)
- Hemodinamik instabilite



LP Komplikasyonları

- LP sonrası başağrısı (%10-25)
- Lokal kanama (%20)
- Nadiren enfeksiyon (1/50.000)
- Sırt ağrısı
- **Herniasyon *** → yer kaplayan lezyon, KİBAS varlığında**

LP Öncesi Görüntüleme

- Serebral apse, subdural ampiyem geniş infarkt gibi kafa içi yer kaplayan lezyon mevcut olduğu durumlarda kranial şift nedeniyle LP riskli olb
- LP öncesi kranial görüntüleme ile LP' ye bağlı serebral herniasyon riski azaltılabilir
- Görüntüleme → Tedaviye başlama süresinde önemli miktarda gecikmelere sebep olur



Kimlerde LP öncesi görüntüleme yapılmalı?

- **Fokal nörolojik defisit varlığı** (dilate yanıtız pupil, göz hereketi veya görme alanı anormallikleri, bakış felci, ekstremitte tutulumları)
- **Yeni başlangıçlı kasılma nöbetleri**
- **Ciddi mental durum değışikliğı (GKS < 10)**
- **Ciddi immün yetmezlik** (organ transplant alıcıları ve HIV enfekte hastalar)



Bunların dışında görüntüleme yapmanın yararı yok

Tanı

- **BOS direk incelemesi**

Hücre sayımı

- **BOS boyalı preparat incelemesi**

Gram Wright metilen mavisi EZN boyası çini mürekkebi ile inceleme

- **BOS kültürü**

Hızla hasta başında; kanlı agar, çukolata agar ve Thayer-Martin besiyerine Gram negatif şüphesi varsa EMB agara, fungus şüphesi varsa Saboraud besiyerine ekilir.

- **Kan kültürü**

- **Taşıyıcılık açısından nazofarengeal kültür?**

BOS Tetkikleri

TABLE 86.1 Tests of Cerebrospinal Fluid in Patients With Suspected Central Nervous System Infection



Routine Tests

White blood cell count with differential
Red blood cell count^a
Glucose concentration^b
Protein concentration
Gram stain
Bacterial culture

Selected Specific Tests Based on Clinical Suspicion



Viral culture^c
Smears and culture for acid-fast bacilli
Venereal Disease Research Laboratory
India ink preparation
Cryptococcal polysaccharide antigen
Fungal culture
Antibody tests (IgM or IgG, or both)^d
Nucleic acid amplification tests (e.g., polymerase chain reaction)^e
Cytology^f
Flow cytometry

RUTİN

- Hücre sayımı: WBC, RBC
- Biyokimya: Glukoz protein
- Gram boyama kültür

İleri tetkik

- ARB, TBC kültür
- VDRL
- Çini mürekkebi
- Kriptokok polisakkarit anj
- Antikorlar PCR testleri
- Sitoloji

BOS Bulguları

	Normal BOS	Bakteriyel menenjit	Viral menenjit	Tüberküloz menenjit
Görünüm	Kaya suyu gibi berrak	Bulanık, sarı-yeşil renkte	Genellikle berrak	Ksantokromik
Basınç (mm-su)	70-180	↑	↑	↑ ↑
Hücre sayısı	0-10	1000 ↑	50-300	100-500
Hücre tipi	Lenfositler	Lökosit	Lenfositler	Lenfositler
Protein (mg/dL)	15-45	100-200	50-100	200-10000
Glukoz	Kan şekerinin 2/3'ü 50-85 mg/dL	↓ ↓	↓	↓ ↓

OLGU 1

- SA, 32 yaş, erkek hasta
- **Kronik sinüzit** dışında bilinen hastalığı yok

21.09.202:

- Anlamsız bakış, konuşamama, bilinç bulanıklığı olması üzerine acil servise başvuruyor
- Bir gün önce başlayan ateş, üşüme-titreme, bulantı-kusma, şiddetli baş ağrısı şikayetleri mevcut
- 1 hafta önce ÜSYE öyküsü mevcut

OLGU 1

FM:

- Bilinci konfü, yer-zaman oryantasyonu kooperasyonu yok
- Vücut sıcaklığı:38,6°C TA:120/80
- BB: Ense sertliği + kernig + brudzinski +
- Diğer sistem muayeneleri normal

Laboratuvar:

- WBC:10.500 (%72 PNL) ALT:119 AST:38 LDH:360
- CRP:18 PCT:0.16

OLGU 1

- Lomber ponksiyon

BOS

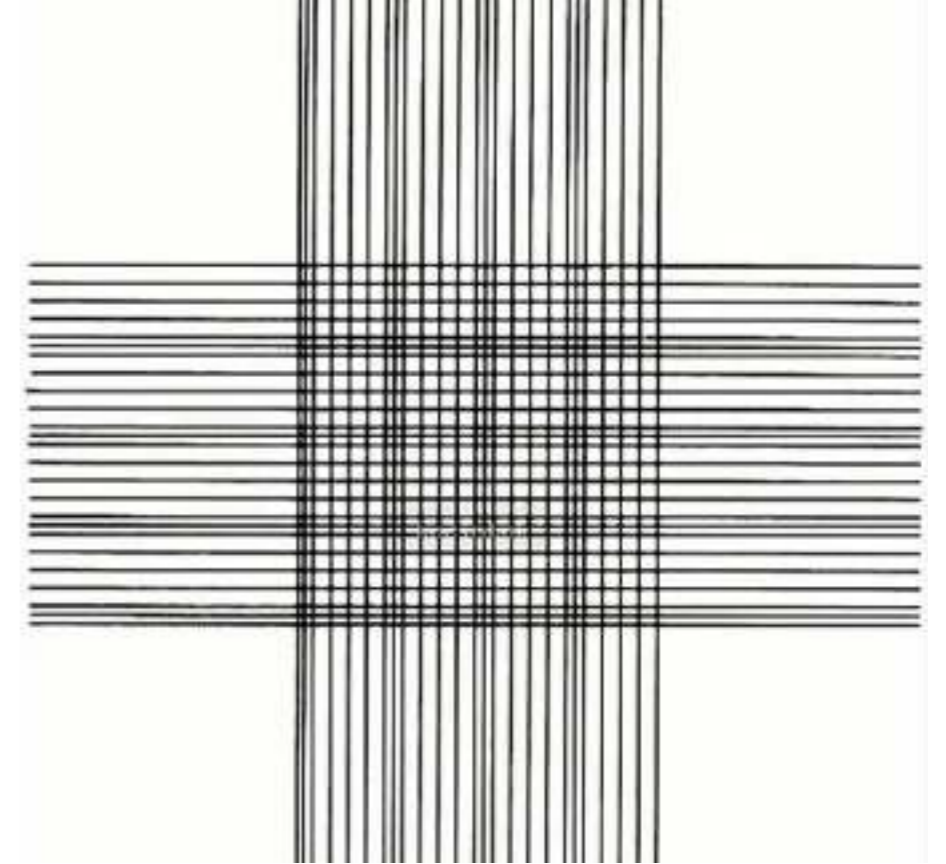
Basınç normal, pürülan görünümde
Hücre sayımı: 8800 lökosit/mm³, 2400 eritrosit/mm³
Protein: 3743 mg/dl,
Glikoz:2 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu 160 mg/dl)

BOS kültürü, kan kültürü şişesinde BOS kültürü, viral panel gönderildi

Hasta menenjit tanısı ile enfeksiyon servisine yatırılıyor

BOS Bulguları

- Hücre sayımı



Hemorajik BOS Varlığında;

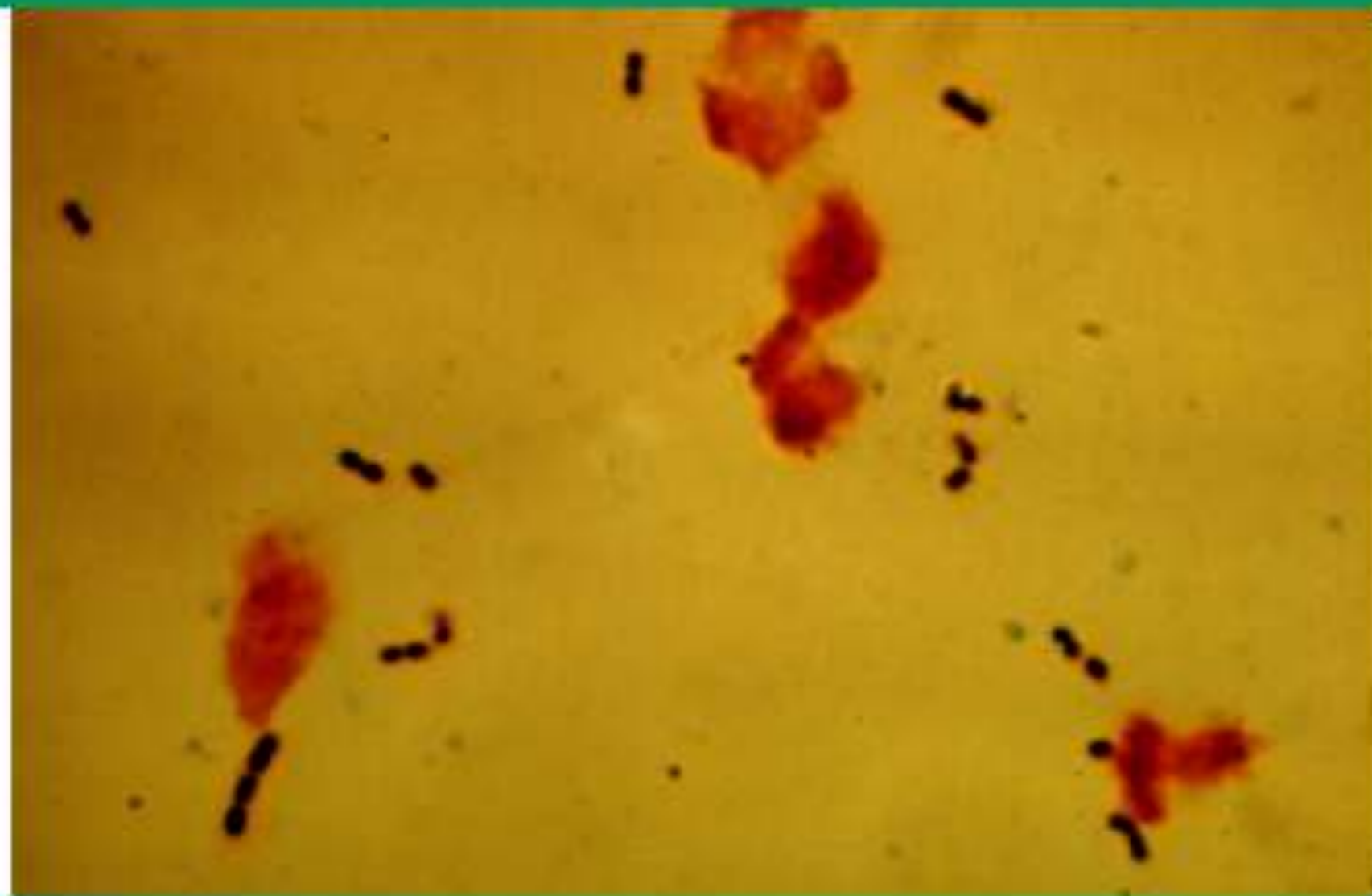
- Travma
- Kanama

Renk giderek açılıyorsa → **Travma kaynaklı**
Renkte değişiklik yoksa → **Kanama kaynaklı**

Santrifüj yapılır:

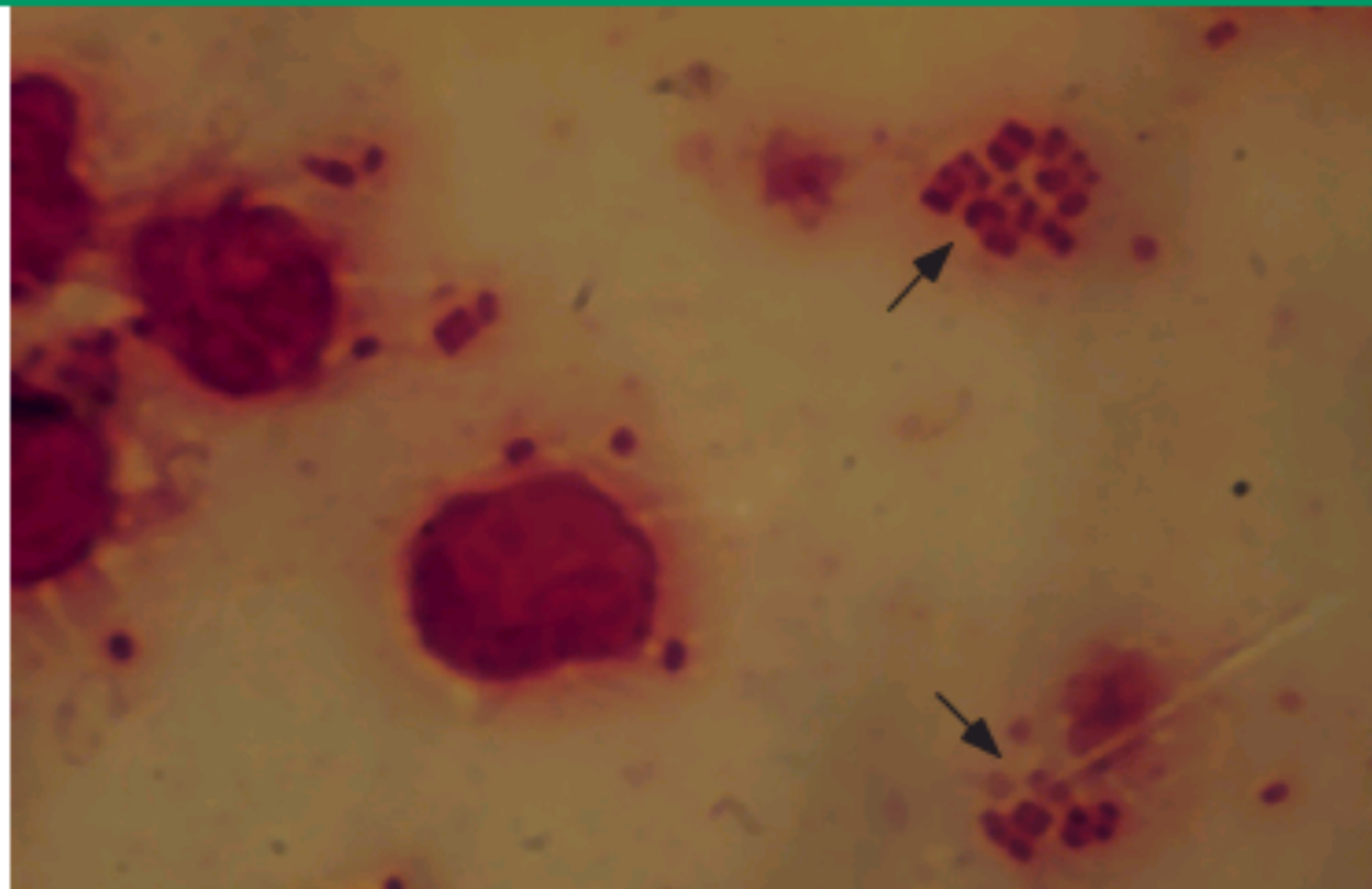
Üst kısım berrak ise travmatik kanama, üst kısım ksantokromik ise eski kanama kaynaklıdır.

Streptococcus pneumoniae in cerebrospinal fluid



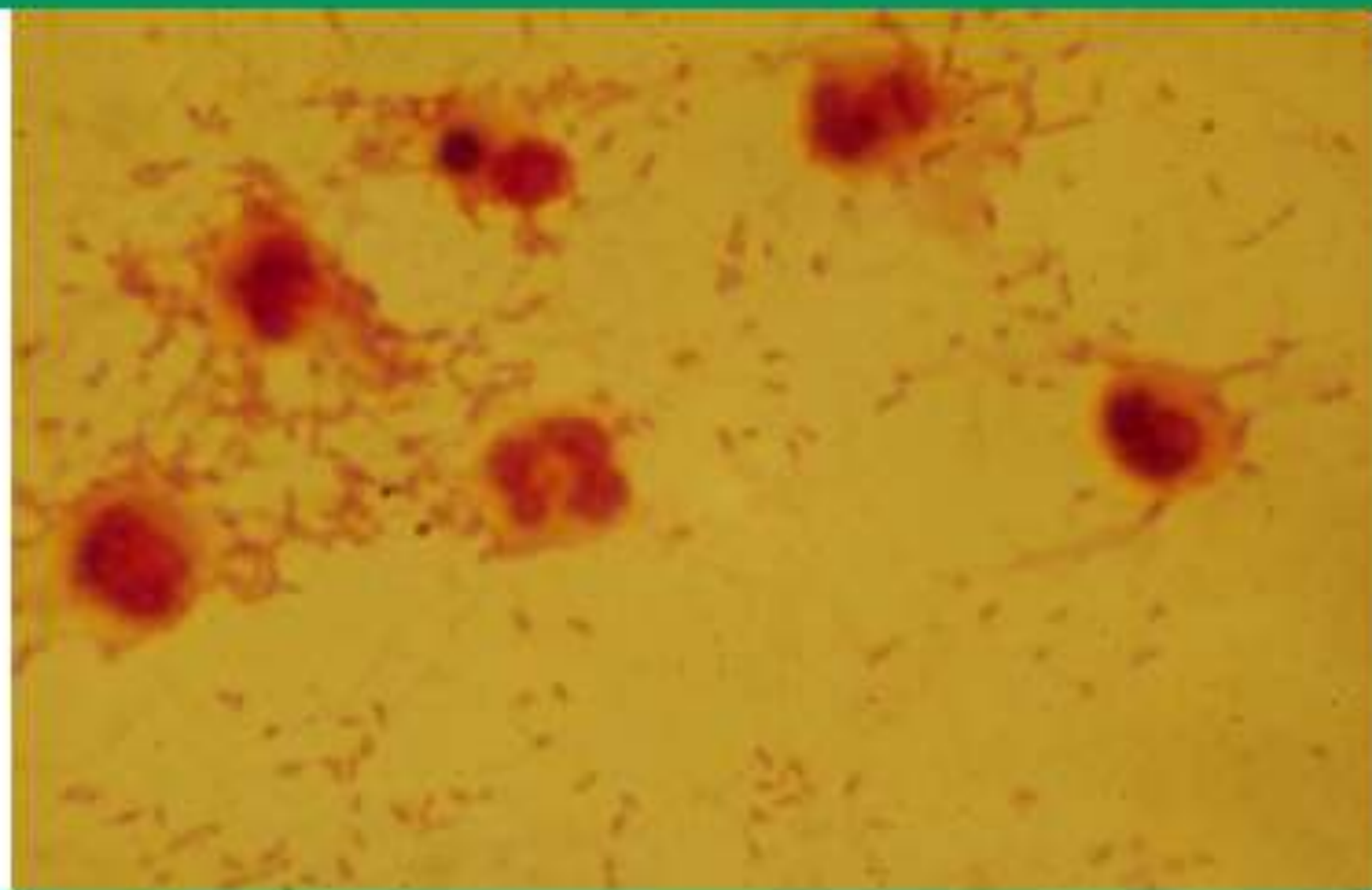
Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and gram-positive diplococci. *Streptococcus pneumoniae* grew from this specimen.

Neisseria meningitidis in cerebrospinal fluid



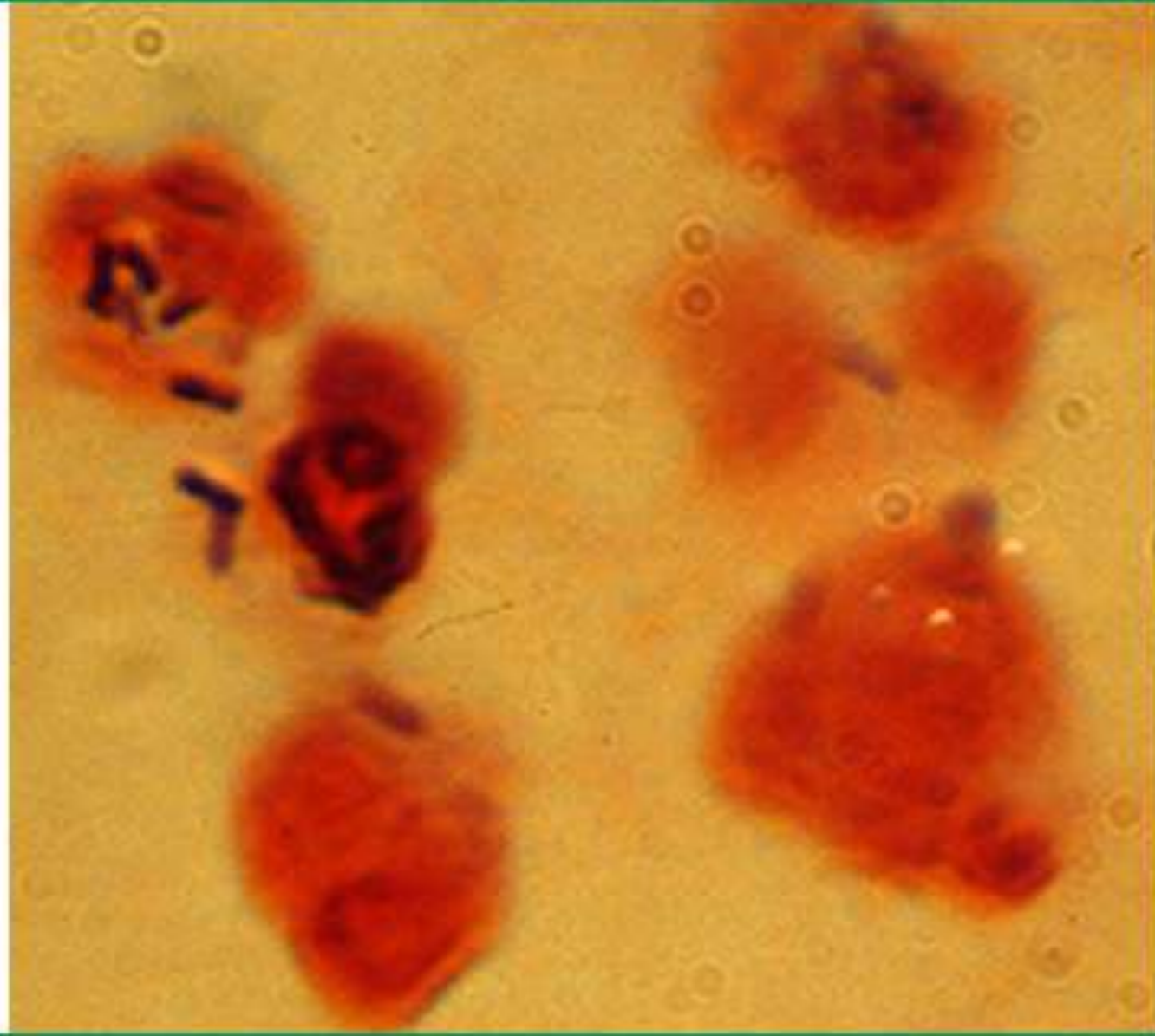
Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and kidney-shaped, gram-negative diplococci (arrows). *Neisseria meningitidis* grew from this specimen.

Haemophilus influenzae in cerebrospinal fluid



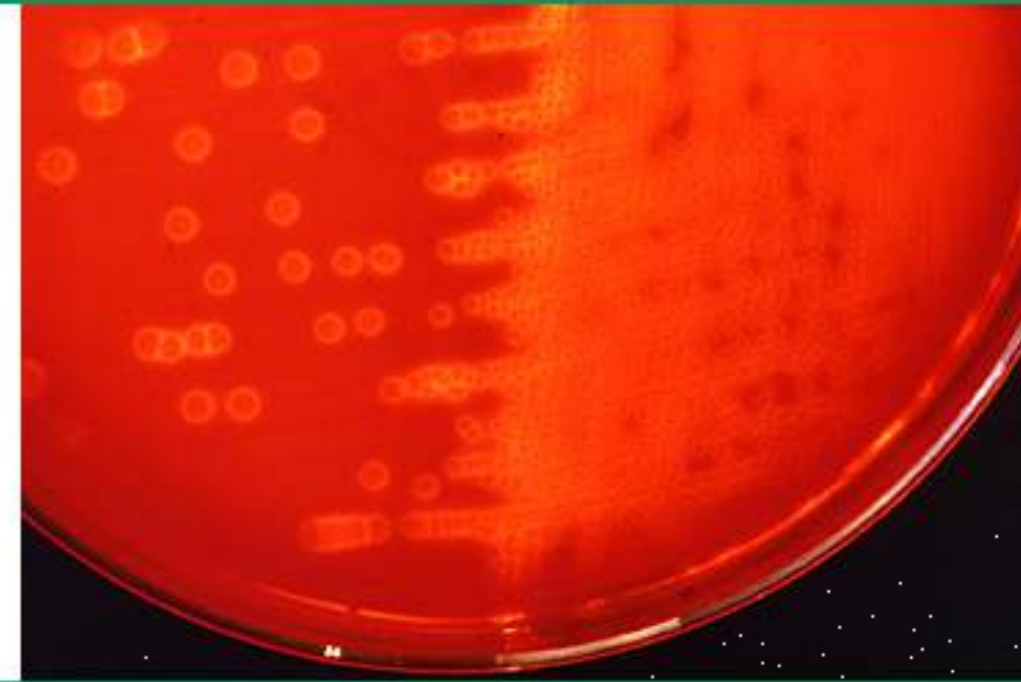
Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and small, pleomorphic, gram-negative coccobacilli. *Haemophilus influenzae* grew from this specimen.

Listeria monocytogenes in cerebrospinal fluid



Gram stain of cerebrospinal fluid (x1000) shows inflammatory cells and small, gram-positive rods and coccobacilli. Culture of this specimen revealed moderate sized, beta-hemolytic colonies composed of small, motile gram-positive rods, confirmed to be

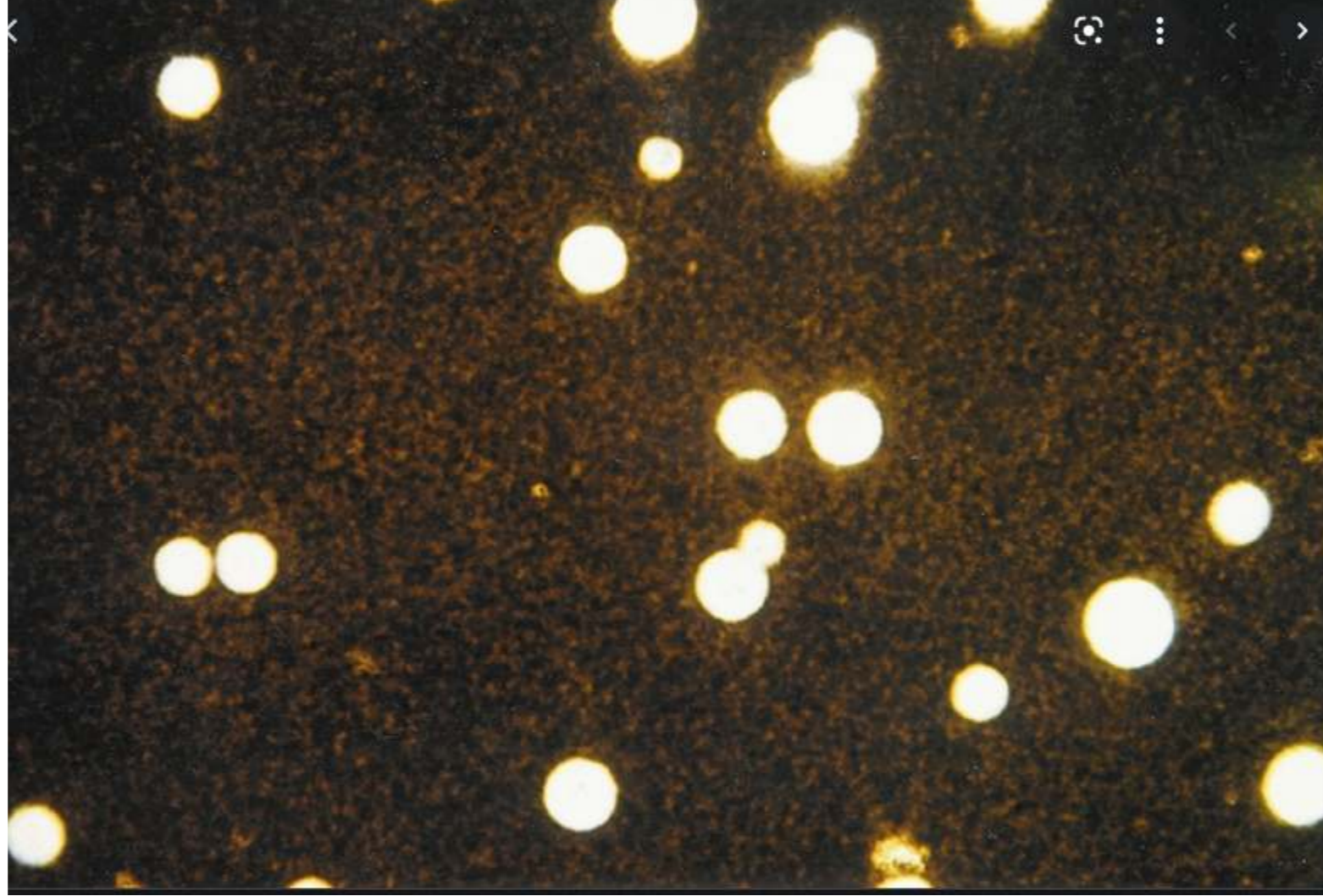
Listeria monocytogenes on blood agar



The clear areas around each colony of *Listeria monocytogenes* are characteristic small zones of beta-hemolysis.

Courtesy of Harriet Provine.

Çini mürekkebi ile *C.neoformans*



Ensefalit

Major kriter

- Alternatif bir tanı olmaksızın ≥ 24 saat süren mental durum değişikliği (**tanı için gerekli**)

Minör kriterler

- 1.Başvurudan önceki veya sonraki 72 saat içinde $\geq 38^{\circ}\text{C}$ belgelenmiş ateş
- 2.Önceden var olan bir nöbet bozukluğuna bağlanamayan nöbetler
- 3.Yeni başlangıçlı fokal nörolojik bulgular
- 4.BOS WBC $\geq 5/\text{mm}^3$
- 5.Ensefalit ile uyumlu yeni veya akut başlangıçlı nörogörüntüleme anormallikleri
- 6.Ensefalit ile uyumlu ve diğer etiyolojilere ikincil olmayan EEG anormallikleri

Major kriter tanı için gerekli

+

iki minör kriterin varlığı olası ensefaliti gösterir

Tanı

- CT
- MR
- EEG
- PCR
- BOS incelemesi
- Serolojik çalışmalar / Antijen saptanması

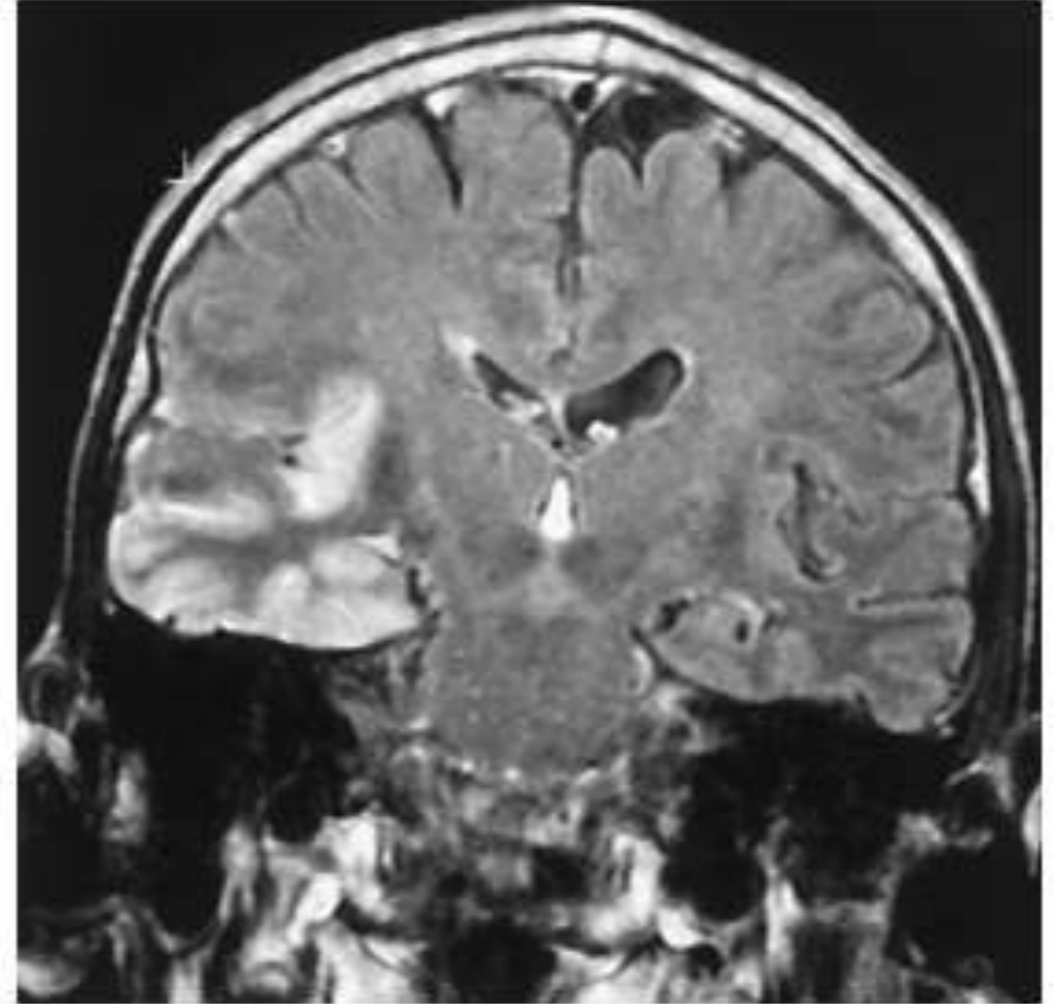


FIGURE 29-3

Coronal FLAIR magnetic resonance image from a patient with herpes simplex encephalitis. Note the area of increased signal in the right temporal lobe (left side of image) confined predominantly to the gray matter. This patient had predominantly unilateral disease; bilateral lesions are more common but may be quite asymmetric in their intensity.

Ayırıcı tanı

- Çocuklarda akut ateşli hastalıklar menenks irritasyon bulguları ile birlikte.
- Nazofarenks, boyun lenf ganglionları, kaslar ve omurgadaki enfeksiyonlar
- Tetanoz
- SAK intrakranial tümör
- Kurşun ensefalopatisi: Menenjizm, lenfositler pleositoz, BOS'ta protein artışı
- Aseptik menenjit ayırıcı tanısında; yetersiz tedavi edilmiş bakteriyel menenjit, kimyasal menenjit
- Sarkoidoz
- Behçet hastalığı
- Mollaret menenjiti
- SLE
- FMF

Tedavi

Ampirik tedavi endikasyonları arasındadır.

BOS'a geçen ve bakterisidal antibiyotiklerle tedavi edilir !

Genel ampirik tedavi :
3.KSS ± Vankomisin ± Ampisilin

ESCMID 2016 Menenjit Rehberi

Microorganism	Standard treatment	Alternatives	Duration
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Penicillin susceptible			10–14 days
Penicillin resistant third-generation (MIC <2 µg/mL)			10–14 days
Cephalosporin resistant			10–14 days
<i>Neisseria meningitidis</i>			
Penicillin susceptible			7 days
Penicillin resistant			7 days
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin or ampicillin, penicillin G ^d	Ciprofloxacin or chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, moxifloxacin, ^b meropenem, linezolid	At least 21 days
<i>Haemophilus influenzae</i>			
β-Lactamase negative	Amoxicillin or ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime or chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase positive	Ceftriaxone or cefotaxim	Cefepime, ciprofloxacin, chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase negative ampicillin resistant	Ceftriaxone or cefotaxime plus meropenem	Ciprofloxacin	7–10 days
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin sensitive	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin	Vancomycin, linezolid, rifampicin, ^a fosfomicin, ^a daptomycin ^b	At least 14 days
Methicillin resistant	Vancomycin ^f	Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, rifampicin, ^a fosfomicin, ^a daptomycin	At least 14 days
Vancomycin resistant (MIC >2.0 µg/mL)	Linezolid ^f	Rifampicin, ^a fosfomicin, ^a daptomycin ^b	At least 14 days

***S. pneumoniae* menenjit :**

- Vankomisin + sefotaksim / seftriakson
- Vankomisin + rifampisin
- Rifampisin + sefotaksim / seftriakson

Yaş

<1 ay	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>E.coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin+sefotaksim; veya ampisilin + aminoglikozid
1 - 23 ay	<i>S.pneumoniae</i> <i>N.meningitidis</i> <i>S.agalactiae</i> <i>H.influenzae</i> <i>E.coli</i>	Vankomisin+3.KSS
2 - 50 yaş	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>	Vankomisin+3.KSS
>50 yaş	<i>S.pneumoniae</i> <i>N.meningitidis</i> <i>L.monocytogenes</i> aerobik gram-negatif basiller	Vankomisin+3.KSS+ampisilin

Kafa travması

Basilar kafa kırığı	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Grup A beta-hemolitik streptokoklar	Vankomisin+3.KSS (sefotaksim veya seftriakson)
Penetran travma	<i>S.aureus</i> Koagulaz-negatif stafilokoklar (öz.le <i>Staphylococcus epidermidis</i>) Aerobik gram-negatif basiller (<i>P. aeruginosa dahil</i>)	Vankomisin+ sefepim; veya Vankomisin+seftazidim; veya Vankomisin+meropenem
Postnöroşirürji	Aerobik gram-negatif basiller (<i>P. aeruginosa dahil</i>) <i>S. aureus</i> koagulaz-negatif stafilokoklar (özellikle <i>S.epidermidis</i>)	Vankomisin+ sefepim; veya Vankomisin+seftazidim; veya Vankomisin+meropenem

Immunkompromize durum

S. pneumoniae

N. meningitidis

L. monocytogenes

Aerobik gram-negatif basiller (*P. aeruginosa* dahil)

Vankomisin+ampisilin+sefepim veya
Vankomisin+meropenem[§]

§ Meropenem listeryayı da kapsar

Etken / duyarlılık	Standart tedavi	Alternatif tedaviler
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penisilin MİK		
≤0.06 mcg/mL	Penisilin G veya ampisilin	3.KSS, kloramfenikol
≥0.12 mcg/mL		
3.KSS MİK <1 mcg/mL	3.KSS	Sefepim meropenem
3.KSS MİK ≥1 mcg/mL	Vanko+3.KSS (MİK>2 ise rifam eklenmesi düşünülebilir)	FQ [§]



OLGU 1

- **Seftriakson 2x2 gr + vankomisin 2x1 gr + deksametazon 4x0.15 mg/kg/doz (ilk 4 gün)**
- Tedavisinin 2. gününde bilinci açıldı
- İzlemede **yüzün sağ yanında ve sağ kolda uyuşma**
- 27.09.2021 Kranial MR, MR venografi
 - Sol frontalde **fokal abse-serebrit odağı** lehine yorumlanan sinyal değişikliği
 - Solda transvers sinüste, sigmoid sinüste ve sinüs rektusta akım izlenmedi. Sinüs duvarlarında kontrastlanma izlendi ve **akut tromboz** lehine
- **Nöroloji: Septik sinüs ven trombozu → oksapar 2x0,6**



OLGU 1

- BOS kültürü: *Streptococcus pneumoniae* (pen R, cro R, vanko S)
- Serotiplendirme : serotip 9 N

Num.Kabul No : 2021631971 Protokol/Sıra : 2021/317 / 1

ULUSAL SOLUNUM YOLU PATOJENLERİ REFERANS LABORATUVARI

Çalışılan Analiz	Birim	Yöntem	Tayin Limiti	Referans Değer	Analiz Sonuçları	Numune Cinsi	Sonuç Tarih - Saati / Onaylayan
*Streptococcus pneumoniae kapsüler serotiplendirme		Neufeld'in Quellung reaksiyonu			Streptococcus pneumoniae serotip 9 N ÜREDİ.	Klinik İzolat	06.10.2021 14:13 / NURİYE ÜNAL ŞAHİN

- 20. gününde kontrol Beyin BT' de apse izlenmedi
- 21. gününde şikayetsiz ve sekelsiz olarak taburcu edildi

Pnömonokok Aşılarının Antijenik Serotipleri

Konjuge Aşılar				Polisakkarit Aşı	
PCV7	PCV10	PCV13	PCV15	PPSV23	
4	4	4	4	4	2
6B	6B	6B	6B	6B	8
9V	9V	9V	9V	9V	9N
14	14	14	14	14	10A
18C	18C	18C	18C	18C	11A
19F	19F	19F	19F	19F	12F
23F	23F	23F	23F	23F	15B
					17F
	1	1	1	1	20
	5	5	5	5	22F
		3	3	3	33F
	7F	7F	7F	7F	
		19A	19A	19A	
		6A	6A		
			22F		
			33F		

Etken / duyarlılık	Standart tedavi	Alternatif tedaviler
<i>Neisseria meningitidis</i>		
Penisilin MIK		
<0.1 mcg/mL	Penisilin G veya ampisilin	3.KSS, kloramfenikol
0.1 - 1.0 mcg/mL	3.KSS	FQ Meropenem Kloramfenikol
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin [¥] veya penisilin G [¥]	TMP-SMX
<i>S.agalactiae</i> (Grup B Streptococcus)	Ampisilin [¥] veya penisilin G [¥]	3.KSS ^Δ

Etken / duyarlılık	Standart tedavi	Alternatif tedaviler
<i>E.coli</i> ve diğer Enterobacteriaceae [‡]	3.KSS	Aztreonam FQ Meropenem TMP-SMX Ampisilin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [‡]	Sefepim veya Seftazidim	Aztreonam Siprofloksasin Meropenem
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Kolistin (usually formulated as colistimethate sodium) [†] veya Polimiksin B [†]

Haemophilus influenzae

Beta-laktamaz negatif	Ampisilin	3.KSS ^Δ Sefepim FQ Aztreonam Kloramfenikol
Beta-laktamaz pozitif	3.KSS ^Δ	Sefepim FQ Aztreonam Kloramfenikol

	Standart tedavi	Alternatif tedaviler
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Metisilin duyarlı	Nafsilin veya oksasilin	Vankomisin Meropenem Linezolid Daptomisin
Metisilin rezistan	Vankomisin**	TMP-SMX Linezolid Daptomisin
<i>S.epidermidis</i>	Vankomisin**	Linezolid
<i>Enterococcus spp</i>		
Ampisilin duyarlı	Ampisilin+gentamisin	...
Ampisilin dirençli	Vankomisin+gentamisin	...
Ampisilin ve vankomisin dirençli	Linezolid	...

SOAR Çalışması



- Ege Üniv. İzmir
- Hacettepe Üniv. Ankara
- İstanbul Üniv. İstanbul
- Marmara Üniv. İstanbul
- Ondokuz Mayıs Üniv. Samsun



- Erciyes Üniv. Kayseri
- GATA Üniv. İstanbul
- Selçuk Üniv. Konya ve
- Akdeniz Üniv. Antalya

SOAR Çalışması

- **333 izolat :**
 - Kan
 - Bronşiyal aspirat
 - Bronkoalveolar lavaj
 - Orta kulak efüzyonu
 - Plevral aspirasyon
 - Balgam
 - Boğaz sürüntüsü (sadece *S. pyogenes*)
 - Trakeal aspirat



SOAR Çalışması

Table 2. MIC and susceptibility results for *S. pneumoniae* isolates

Antimicrobial	n	MIC (mg/L)				Susceptibility (%)						
		50%	90%	min	max	CLSI			PK/PD	EUCAST		
						%S	%I	%R	%S	%S	%I	%R
AMC ^a	333	0.25	2	≤0.015	8	91.3	7.8	0.9	91.3 (99.1)	NA	NA	NA
Cefaclor	333	1	32	0.03	>256	54.4	5.1	40.5	39.0	0.3	38.7	61
Cefpodoxime	333	0.5	4	≤0.015	32	58.3	6.9	34.8	58.3	45.7	12.6	41.7
Ceftriaxone	333	0.25	1	0.004	8	97.3	1.8	0.9	97.3	76.0	23.1	0.9
Cefuroxime	333	0.5	4	≤0.015	16	64.6	25.2	10.2	64.6	46.9	3.3	49.9
Clindamycin	333	0.12	>256	≤0.015	>256	64.9	0.3	34.8	NA	NA	NA	NA
Levofloxacin	333	1	2	0.25	>32	98.2	0.6	1.2	98.2	98.2	—	1.8
Penicillin (oral)	333	0.25	2	0.008	8	38.1	48.3	13.5	NA	38.1	59.2	2.7
Penicillin (iv)	333	0.25	2	0.008	8	97.3	2.1	0.6	NA	59.7-97.3	NA	NA
Erythromycin ^b	321 ^c	NT	NT	NT	NT	51.1	3.1	45.8	NA	50.8	1.9	47.3

AMC, amoxicillin/clavulanic acid; 50%, concentration required to inhibit 50% of isolates; 90%, concentration required to inhibit 90% of isolates; min, minimum MIC observed; max, maximum MIC observed; S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; NA, not applicable; NA, no breakpoint data available (NA for clindamycin by EUCAST because Etest[®] breakpoints in CO₂ not available); NT, not tested for MIC.

^aPK/PD susceptibility at high dose is shown in parentheses.

^bUsing S/I/R zone diameters (mm) of CLSI (≤15/16-20/≥21) and EUCAST (≤18/19-21/≥22).

^cErythromycin was not tested against 12 of the isolates.

- Pnömonoklar % 38.1 penisilin S
% 61.9 penisilin orta ve yüksek düzey R

Tüberküloz Menenjit

- Özellikle **immunsupresif hastalarda** ve **HIV ile infekte hastalarda** daha sık
- Tüberkülozun en ağır formu
- Etkeni *Mycobacterium tuberculosis*
- Atipik mikobakteriler nadiren etken
- Subakut veya kronik seyirli
- Erişkinde en sık 25-45 yaş arası

Santral sinir sistemi

- seröz menenjit
- tüberküloz menenjit
- tüberküloma
- tüberküloz beyin apsesi

Spinal kord:

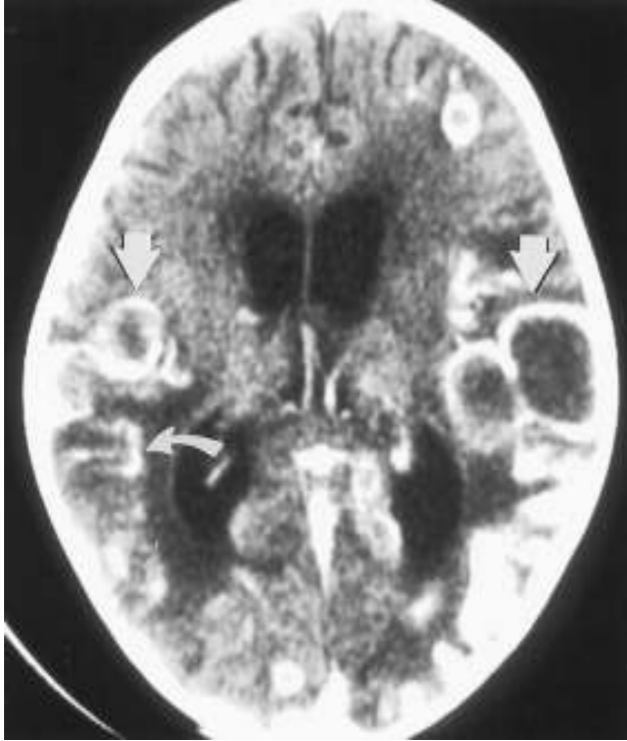
- spinal tüberküloz leptomenenjit

Tüberküloz Menenjit

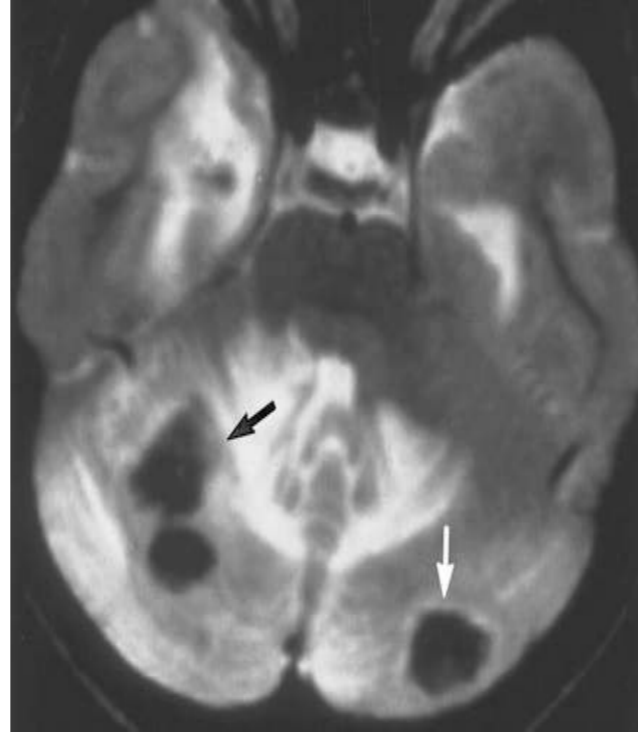
- AIDS'li hastalarda ekstrapulmoner tüberküloz insidansı artmakta
- TBC hastalarında % 2 SSS tutulumu, HIV + TBC ise %10
- Primer infeksiyonun erken veya geç komplikasyonu olarak gelişir
- Miliyer tüberkülozun komplikasyonu olarak menenjit haft içinde gelişir



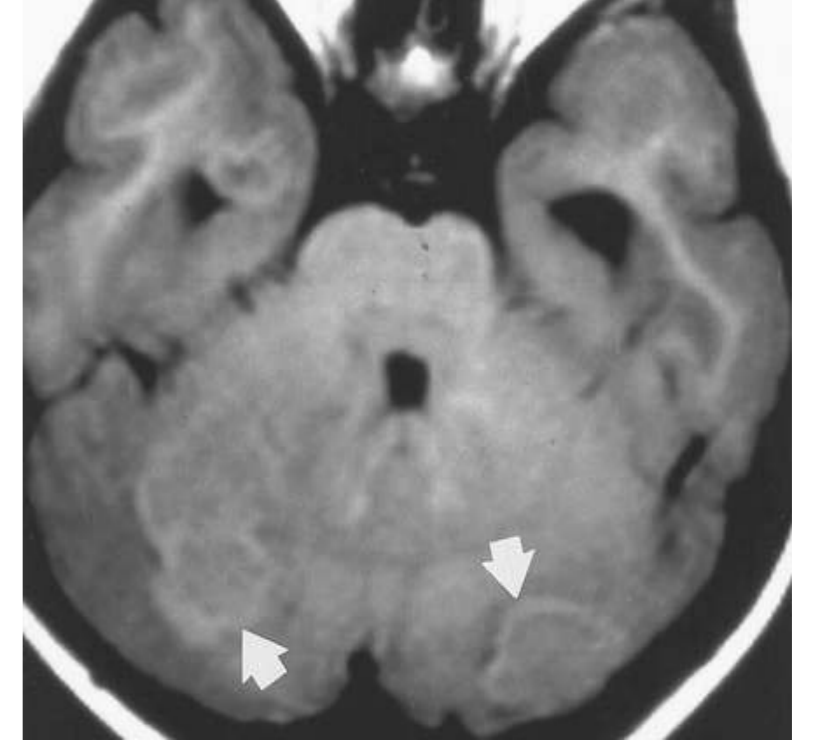
Tüberküloz Meningenit



Kranial tüberküloz.
BT'de multipl axial
kontrastlanma



MR serebellumda solid
granümatöz
hipointens alanlar



MR TBC granülomu
Parankimle izointens ve
lezyon sınırları hiperintens
görünümde

Tüberküloz Menenjit

- Lezyon daha çok **beyin bazal yüzündeki meninksleri** tutar, konveks kısmı pek etkilenmez
- Bazal kısımda **kafa çiftleri ve büyük damarlar**, ventriküllerde **koroid pleksuslar** eksuda ile kaplanır
- Eksudaya bağlı BOS dolaşımı bozular--> Hemen tüm tüberküloz menenjit vakalarında az da olsa **hidrosefali** gözlenir
- Hastalığın geç döneminde ise araknoid yapışıklığa bağlı olarak hidrosefali gelişir

Tüberküloz Menejit

- Hastaların çoğunda semptomlar **2-3 hf önce** başlar (2-3 gün <--->6-9 ay)
- **Başlangıç** semptomları **nonspesifiktir** → Halsizlik, depresyon, konfüzyon, kişilik ve davranış değişiklikleri vs
- Meninks irritasyon belirtilerinin başlaması → Baş ağrısı ve kusma en önemli şikayetler
- Kranial sinir tutulumları, konvülsiyon, pupil ödemi, diplopi ve görme bozukluğu gelişir
- En sık görülen nörolojik defisit hemiparezi ve hemiplejidir
- İlerlemiş olgularda quadripleji veya monopleji görülür

Tüberküloz Meningenit

- Ağır ilerlemiş olgularda serabral disfonksiyon bulguları, letarji, konfüzyon, stupor ve koma
- Terminal dönemde ise derin koma, desebre veya dekortike postür, ekstensör rijitide ve spazm gelişir.
- Pupiller dilate ve fikse olur, nabız hızlanır ve solunum düzensizleşir. Bunu ölüm takip eder.

OLGU 2

- CP, 18 yaş, erkek hasta, Crohn hastası
- Kullandığı ilaçlar: Mesalazin, azatioprin, deltacortril
- 5 -11 Temmuz 2021 COVID-19 nedeniyle 6 gün hastanede yatış
- **22.08.2021**
- Acil servise 4-5 gündür artan kanlı, mukuslu ishal, ateş yüksekliği (COVID tanısından beri mevcut), halsizlik, kilo kaybı ve iştahsızlık yakınmaları ile başvuruyor
- Ateş: 37.5°C, diğer FM normal
- WBC: 14.000 (% 84 PMNL), Sedim: 47, CRP: 194, PCT: 7

OLGU 2

- Dahiliye servisine crohn alevlenme? MIS-A ? ön tanıları ile yatırılıyor
- Romatoloji → MIS-A ön tanısı ile 60 mg/gün prednol tedavisi
- Enfeksiyon konsültasyonu:
 - **31.08.2021:** Piperasilin-tazobaktam
 - **04.09.2021:** Teikoplanin
 - **08.09.2021:** Piperasilin-tazobaktam 7. gün, teikoplanin 4. gün
Ateş devam ediyor
Ateş etyolojisine yönelik tetkikleri isteniyor

OLGU 2

10.09.2021:

- Hastanın takiplerinde ajitasyon, yer-zaman oryantasyonunda bozulma
- Ateş yüksekliği devam ediyor...
- Son 10 gündür baş ağrısı (+)
- WBC:10.000, PMNL %62, CRP:12 Pct:0.12
- Hastaya lomber ponksiyon yapılıyor

BOS

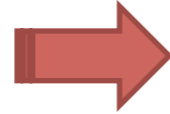


Görünüm ksantokromik, basınç artmış
30 lökosit/mm³, eritrosit izlenmedi
Protein: 2384 mg/dl
Glikoz:14 mg/dl (Eş zamanlı kan glikozu: 135 mg/dl)
BOS Gram boyamada mikroorganizma görülmedi

OLGU 2

- Meropenem 3x2 gr iv, linezolid 2x 600 mg iv
- Rifampisin, izoniazid, etambutol ve pirazinamid tedavileri ile deksametazon 0.4 mg/kg/gün tedavisi başlanıyor

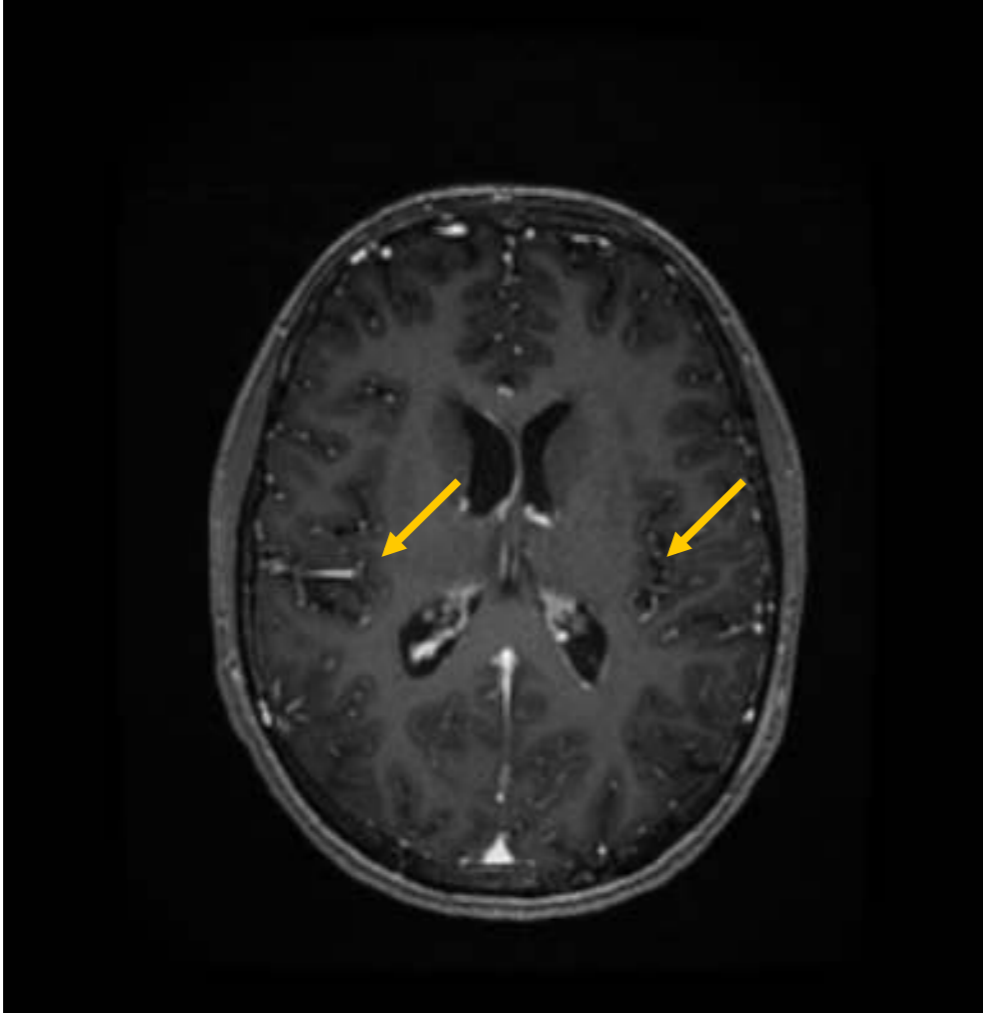
BOS



- Kùltürde ùreme yok
- HSV tip 1/2 PCR -/-
- Viral panel negatif
- ARB boyama negatif
- COVID-19 PCR (-)
- VZV PCR, CMV DNA PCR -/-
- *Cryptococcus neoformans* antijeni (-)

OLGU 2

10.09.2021



Meningeal kanlanma artışını temsil eden intravasküler ve sulkal kontrastlanma artışı

17.09.2021



Miliyer tutulum

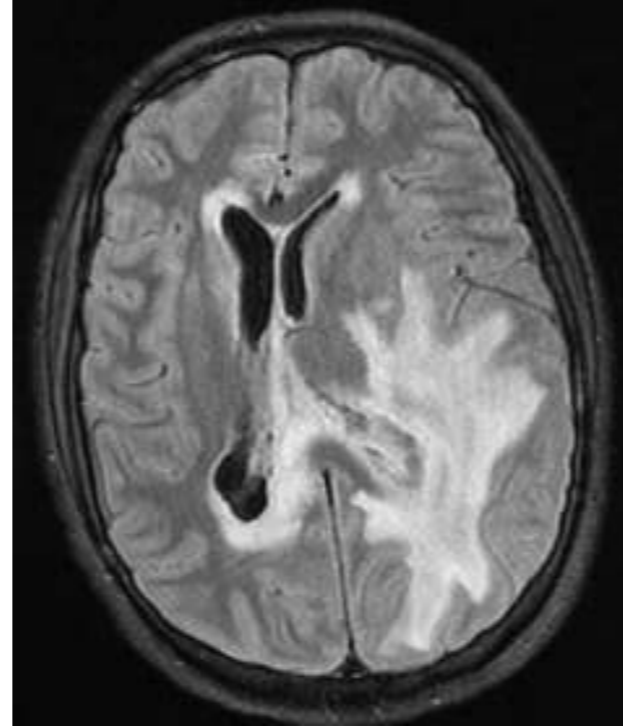
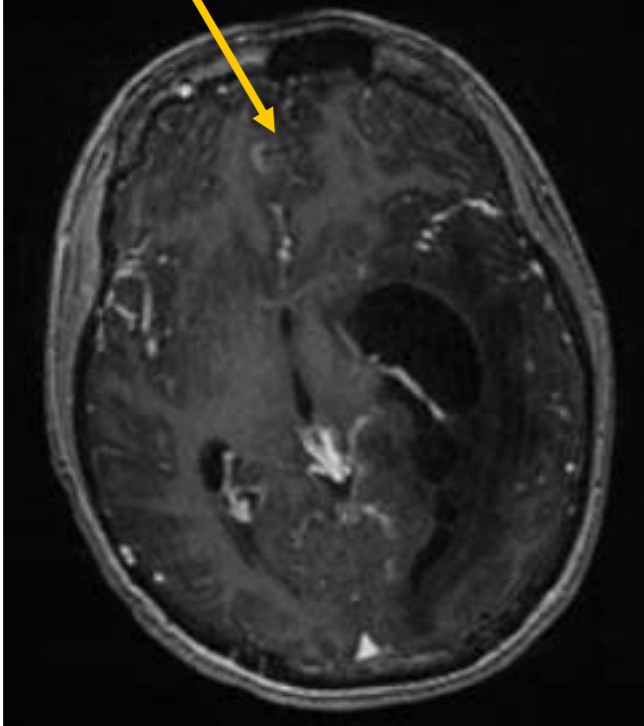
22.09.2021

- **BOS *M.tuberculosis* PCR (+)**
- Meropenem ve linezolid tedavileri stoplandı

OLGU 2

TBC granülomu

29.09.2021



Intrakranyal HT, TBC granülomu, yaygın meningeal-sulkal kontrast tutulumu (TBC menenjit ile uyumlu), yaygın vazojenik ödem, hidrosefalik dilatasyon, orta hat yapılarında 10mm sağa şift

- Hastaya anti ödem tedavi (mannitol) başlandı, deksametazon dozu 32 mg'a çıkıldı
- BOS basıncını azaltmak için ekstraventriküler drenaj kateteri
- Yatışının 2. ayı bitti, YBÜ'de..

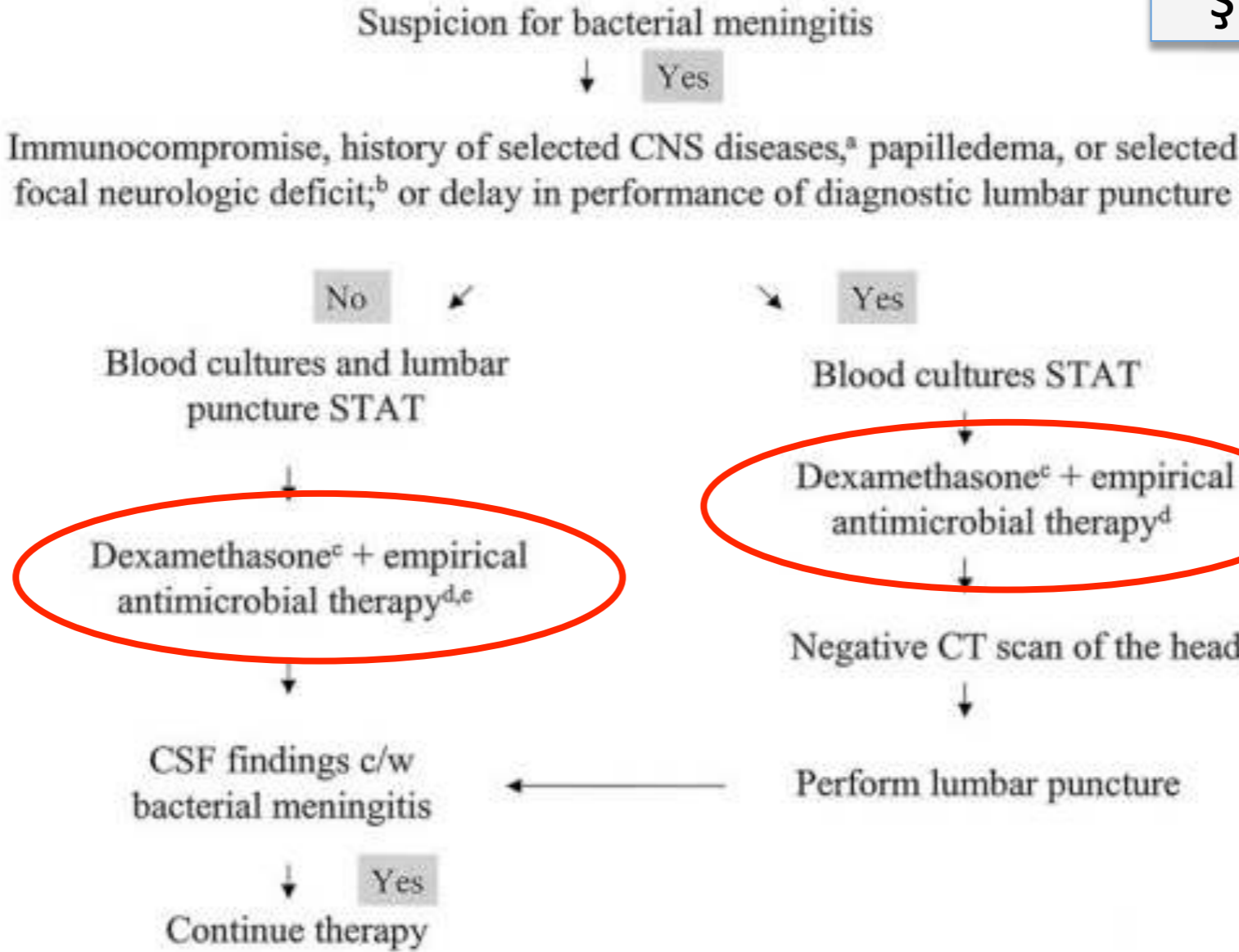
Tedavi Süresi

Antimikrobiyal tedaviye yanıtızsızlık durumunda ; 24-48.saatte kontrol LP yapılır.

- Menengokok menenjit tedavisi 7 gün
- *H.influenza* menenjit tedavisi 7 gün
- Pnömonsik menenjitte tedavi süresi 10-14 gün
- Listerya ve grup B streptokokal menenjitte tedavi süresi 14-21 gün
- Gram negatif menenjitlerde en az 3 hf tedavi verilir. BOS kültürü negatifleştikten sonra 1 hf daha tedaviye devam edilir.
- **Klinik düzelme var diye kesinlikle doz azaltılmamalıdır.**

Steroid tedavisi

Bakteriyel menenjit şüphesinde rutin



Steroid tedavisi

- **Çocuklarda**--> *H. influenzae* type b ve pnömokok meninjitisi
- **Erişkinlerde**--> Şüpheli veya kanıtlanmış pnömokok meninjitisi
- Fokal intraabdominal enfeksiyonlarda--> Kitle ilişkili ödemi azaltmak için
- Deksametazon 4x0.15 mg/kg 2–4 gün
- Deksametazon tedavisinin erişkinde 4x10 mg 4 gün A-I (antibiyoterapi başlangıcından 4 saat sonrasına kadar)

IDSA 2004, Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

Steroid tedavisi

- Bir meta-analizde kortikosteroidlerin işitme kaybı ve nörolojik sekel riskini azalttığı, fakat mortaliteyi azaltmadığı
- Subgrup analizinde, **kortikosteroidlerin pnömokok menenjitinde mortaliteyi azalttığı, fakat diğer patojenlere bağlı menenjitte mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiş**
- Hastada bakteriyel menenjit olmadığı ya da etken olarak *S. pneumoniae* ya da *H. influenza* dışında başka bir patojen izole edildiği durumlarda, deksametazon tedavisi durdurulmalı

Steroid tedavisi

- **Tüberküloz menenjitisi:** Başlangıçta adjuvan kortikosteroid tedavisi olarak deksametazon/prednizolon kullanımı ve 6-8 haftalık süre içinde azaltılarak kesilmesi öneriliyor (güçlü öneri, orta derecede kanıt düzeyi)

Kriptokok menenjitisi

- *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii* mantar menenjitinin en yaygın nedenleri
- İmmünsüprese hasta ve HIV hastasında sık
- Hastalarca aylarca devam eden baş ağrısı
- Olguların %10'unda deri bulguları
- Hidrosefali ortaya çıkmadıkça MRG çoğunlukla normaldir
- HIV hastalarında birkaç günde BOS kültür birkaç günde pozitifleşir ama 2 hf bekletmek lazım

TABLE 88.2 Differential Diagnosis of Chronic Meningitis

Mycoses

Cryptococcus (cryptococcosis)
Coccidioides (coccidioidomycosis)
Histoplasma (histoplasmosis)
Candida (candidiasis)
Sporothrix (sporotrichosis [rare])
Blastomyces (blastomycosis [rare])
Other molds (rare): *Scedosporium*, *Aspergillus*, *Cladophialophora*, and other dark-walled molds

Bacteria

Mycobacterium tuberculosis (tuberculosis)
Treponema pallidum (syphilis)
Borrelia burgdorferi (Lyme disease)
Tropheryma whipplei (Whipple disease)
Actinomyces (actinomycosis [parameningeal, rare])
Nocardia (nocardiosis [with brain abscess])
Brucella (brucellosis [rare])

Parasites

Acanthamoeba (acanthamebiasis)
Balamuthia (balamuthiasis)
Taenia solium (cysticercosis)
Angiostrongylus cantonensis (angiostrongyliasis)

Viruses

Echovirus (meningoencephalitis)

Postneurosurgical Causes

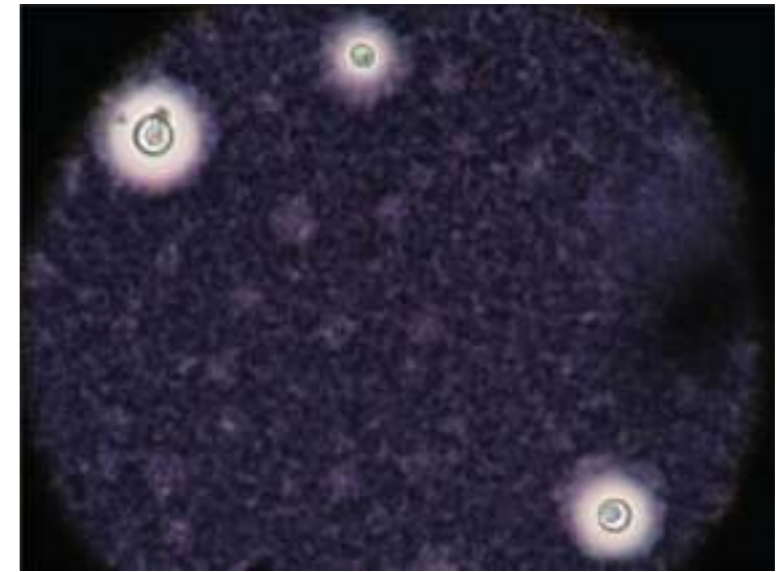
Infected cerebrospinal fluid shunt
Infected prosthetic material

Tumors

Diffuse gliomatosis
Metastatic meningeal malignancy, including lymphomatous meningitis

Other Causes

Sarcoidosis
Vogt-Koyanagi-Harada syndrome
Behçet syndrome
IgG4-related hypertrophic pachymeningitis



Kriptokok menenjitisi

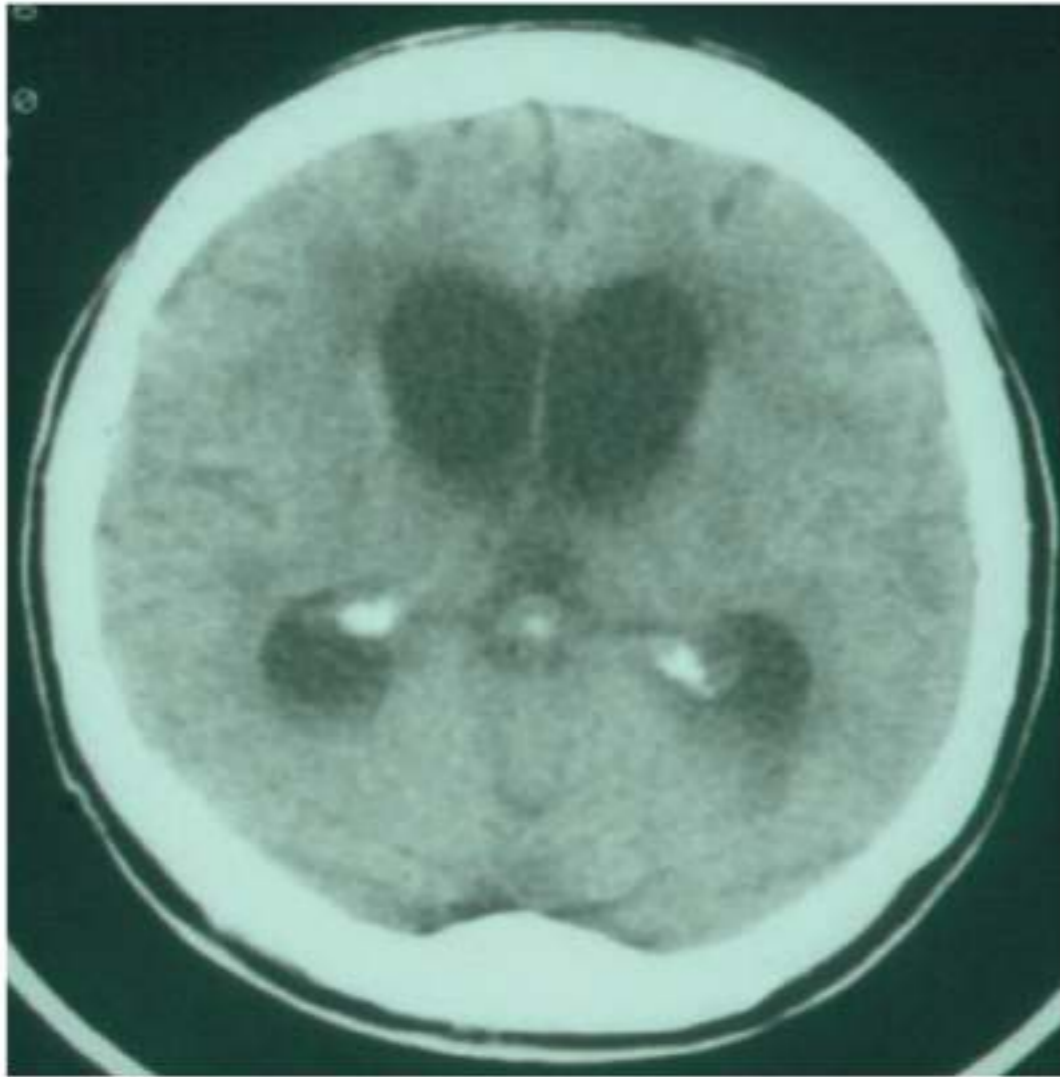


FIG. 88.1 Computed tomography scan showing enlarged lateral cerebral ventricles from cryptococcal meningitis.

Tanı: BOS kriptokokal antijen testi

NAAT--> antijen testi kadar duyarlı değil

Tedavi: Amp B deoksikolat, lipozomal amp B, amp B lipid kompleks

Flusitozin eklenmesi düşünülebilir.

Alternatif tedavi flukonazol

BOS basıncını azaltmak için boşaltıcı LP

Kriptokok menenjitisi

- **Konsolidasyon tedavisi:** Lipozomal amp B + flusitozin (14 gün)
- **İdame tedavi:** Flukonazol 8 hf
- **HIV :** IRIS gelişimi önlemek için ART tedavisi 4 hf geciktirilir (EACS) (Mandell 6-10 hf geciktirilir)
- Rutinde steroid kullanılmaz, ancak IRIS gelişirse steroid kullanılmalı

Ensefalit Tedavisi

- **Asiklovir**

- Şüpheli ensefalit durumunda başlanmalı
- Diğer ampirik antimikrobiyal ajanlar bakteriyel menenjit durumunda başlanmalı
- Ehrlichial veya riketsiyal enfeksiyon düşündüren bulgu varlığında doksisiklin ampirik tedaviye eklenmeli

- **Virüslere spesifik tedavi**

- HSV, VZV; asiklovir
- CMV; gansiklovir+foskarnet
- EBV; asiklovir önerilmez steroid?
- HHV-6; immunkompromize hastaya gansiklovir+foskarnet, immunkompetan ise ted?
- İnfluenza virus; oseltamivir
- Kızamık virüsü; ribavirin ? SSPE intratekal ribavirin
- HIV; ART

HSV Ensefalitinde Prognoz

TABLE 3 Final model, including independent predictors of unfavorable outcome

Variable	OR ^a	95% CI		P
		Low	High	
Age (yr)	1.04	1.02	1.05	0.000
Glasgow Coma Scale score	0.84	0.77	0.93	0.000
Elapsed time (days) ^b				
>2 and ≤7	1.80	1.16	2.79	0.009
>7	3.75	1.72	8.15	0.001

^a OR, odds ratio.

^b Elapsed time between onset of symptoms and administration of antiviral treatment.

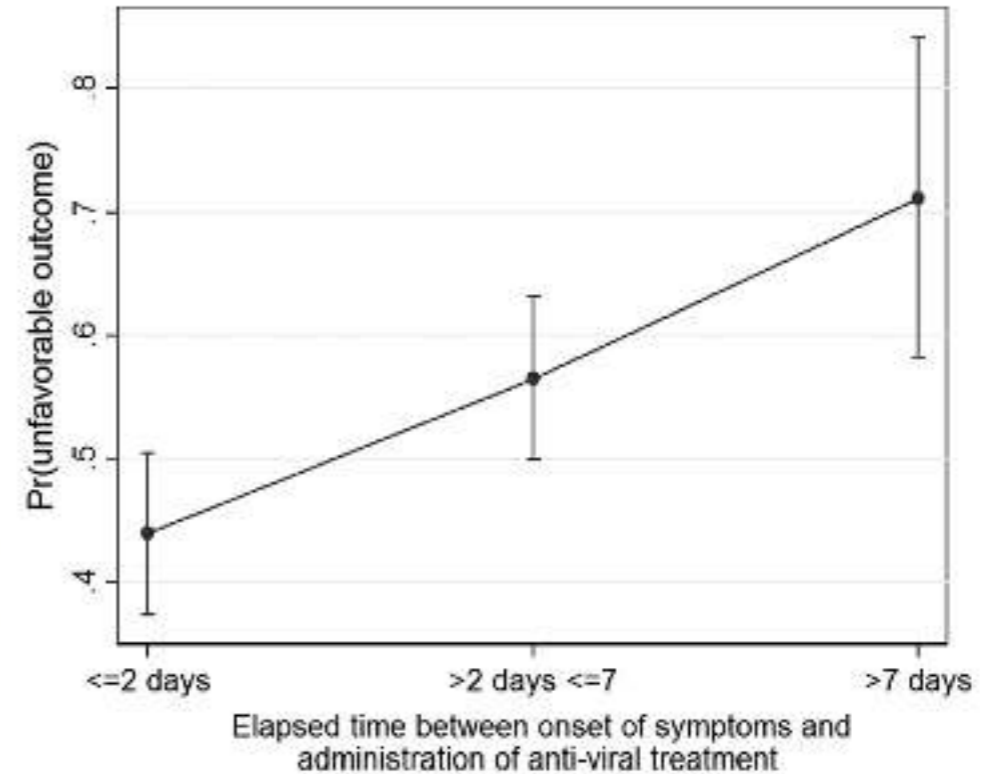


FIG 1 Predictions (Pr, probability) of antiviral treatment timing for unfavorable outcome. The data are presented as the mean values with the 95% CI.

Erdem H, Cag Y, Ozturk-Engin, et al. Results of a multinational study suggest rapid diagnosis and early onset of antiviral treatment in herpetic meningoencephalitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2015;59(6):3084-9.

Prognoz ve Sekeller

- Mental retardasyon, işitme kaybı, kraniyal sinir defisitleri, hidrosefali en sık sekeller arasındadır.
- Mortalite;
 - N.meningitis* menenjitinde %7-14
 - H.influenza* menenjitinde %3-10
 - S.pneumoniae* menenjitinde %15-60
 - Listerya menenjitinde %20'nin üzerinde

Proflaksi

- Pnömonokoksik menenjitte proflaksi endikasyonu yoktur. Risk faktörlerine göre aşı !
- Menengokoksik menenjitli hasta ile aynı ortamı paylaşan ev halkı veya yakın arkadaşlarına ağızdan ağıza suni solunum yapan sağlık personeline asemptomatik taşıyıcılığı ortadan kaldırmak amacı ile;
 - 2 gün süre ile toplam dört doz günde iki kere 10mg/kg rifampisin
 - Siprofloksasin tek doz
 - Seftriakson tek doz



Teşekkürler...

<0.1 mcg/mL	Penicillin G or ampicillin	Third-generation cephalosporin ^Δ , chloramphenicol
0.1 to 1.0 mcg/mL	Third-generation cephalosporin ^Δ	Fluoroquinolone, meropenem, chloramphenicol
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin [‡] or penicillin G [‡]	Trimethoprim-sulfamethoxazole
<i>Streptococcus agalactiae</i> (group B <i>Streptococcus</i>)	Ampicillin [‡] or penicillin G [‡]	Third-generation cephalosporin ^Δ
<i>Escherichia coli</i> and other Enterobacteriaceae [‡]	Third-generation cephalosporin ^Δ	Aztreonam, fluoroquinolone, meropenem, trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [‡]	Cefepime or ceftazidime	Aztreonam, ciprofloxacin, meropenem
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin (usually formulated as colistimethate sodium) [†] or polymyxin B [†]
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Beta-lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin ^Δ , cefepime, fluoroquinolone, aztreonam, chloramphenicol
Beta-lactamase positive	Third-generation cephalosporin ^Δ	Cefepime, fluoroquinolone, aztreonam, chloramphenicol
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin susceptible	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin, meropenem, linezolid, daptomycin
Methicillin resistant	Vancomycin ^{**}	Trimethoprim-sulfamethoxazole, linezolid, daptomycin
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomycin ^{**}	Linezolid
<i>Enterococcus species</i>		
Ampicillin susceptible	Ampicillin plus gentamicin	...
Ampicillin resistant	Vancomycin plus gentamicin	...
Ampicillin and vancomycin resistant	Linezolid	...

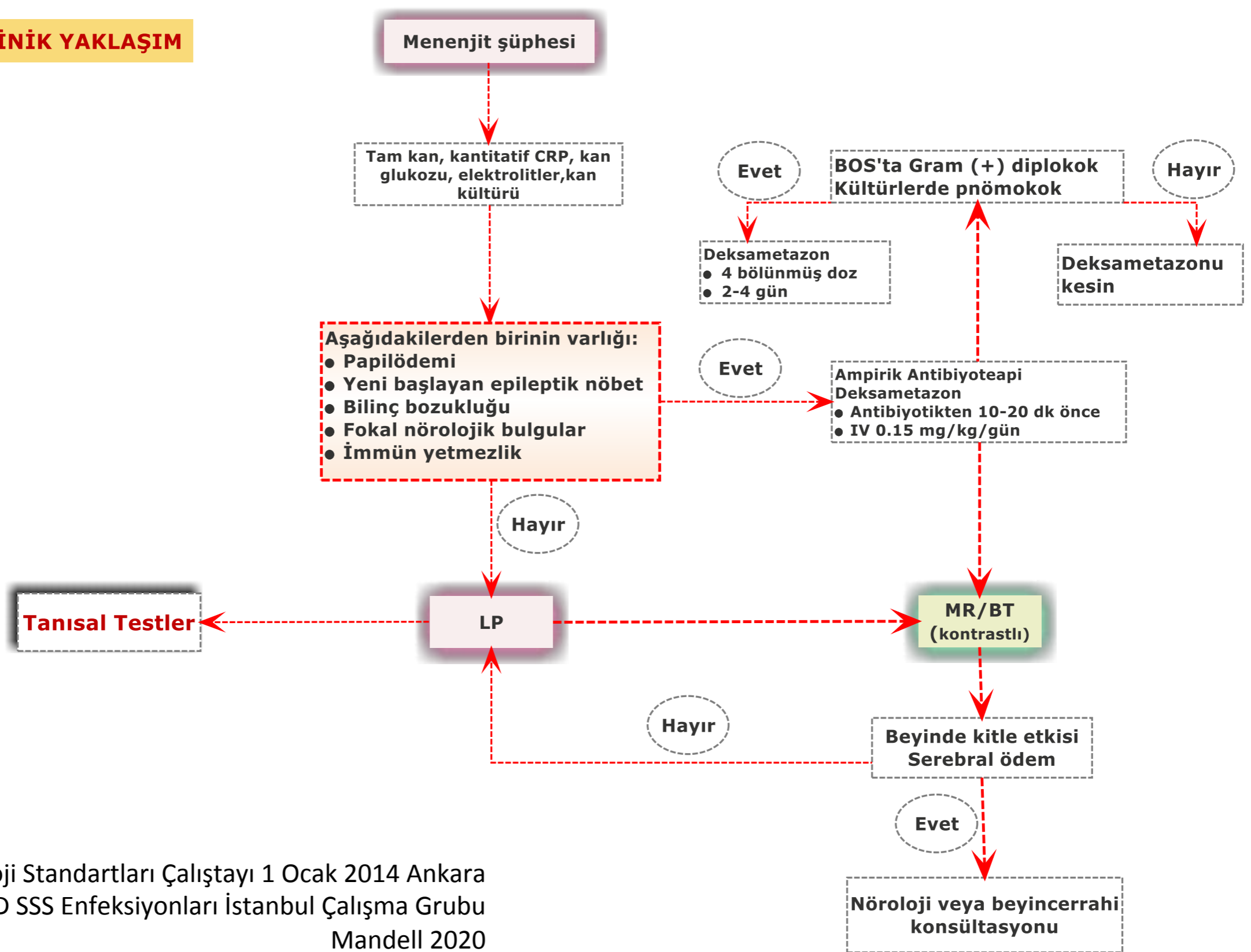
MIC: minimum inhibitory concentration.

* For recommended dosages, refer to the UpToDate table on the recommended intravenous doses of antimicrobial therapy for adults with bacterial meningitis.

† There may not be clinical data to support all recommendations for alternative antibiotics in patients with bacterial meningitis, but specific agents are recommended based on cerebrospinal fluid (CSF) penetration in experimental animal models and in vitro activity against the



KLİNİK YAKLAŞIM



Menenjitte Steroid Uygulaması

- BOS basıncı yüksek KİBAS kuşkusunu olan erişkinlere
- BOS Gram incelemesinde bol bakteri varlığı saptanan hastalara (betalaktam antibiyotiklerin hücre duvarı bileşenlerini yoğun olarak açığa çıkarma etkisi sebebiyle)
- Mortaliteye etkisi olmadığı(!), morbiditeyi olumlu etkilediği ortaya konulmuştur.
- Antibiyotikle eş zamanlı veya hemen öncesinde deksametazon 4 gün süre ile 6 saatte bir 0.15 mg/kg dozda verilir.