

MSS İNFEKSİYONU TANISINDA KLİNİK VE BOS BULGULARI. TEDAVİ

Dr. Hüseyin TURGUT

Pamukkale Üniversitesi


İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Denizli

SUNUM PLANI

- Tanımlar
- Bakteriyel infeksiyonlar
 - Bakteriyel menenjitler
- Viral infeksiyonlar
 - Ansefalitler
- Akla gelen sorular
- Tanı araçları
 - LP endikasyonları ve kontraendikasyonları
 - BOS bulguları ve yorumlanması
- Tedavi?

TANIMLAR

- Merkezi sinir sistemi inflamasyonu geliştiği bölgelere göre adlandırılır.
 - **Menenjit** leptomeningeallerde,
 - **Ansefalit** beyin parankiminde,
 - **Miyelit** spinal kordda,
 - **Dorsal radikülit** sinir köklerinde,
 - **Nörit** sinirlerde gelişen inflamasyonu tanımlamak için kullanılan terimlerdir.
- 

MENENJİT (Bakteriyel)

Acil Antibiyoterapi Gerektiren İnfeksiyonlar

Sorular

- Bakteriyel menenjit olgusu yönetimi?
 - Hangi durumda bakteriyel menenjit düşünmeli?
 - Etkeni (bakteriyel) tanımlamak için en uygun biyolojik test/testler?
 - LP endikasyonları?
 - LP'den önce kraniyal BT yapılmalı mı?
 - Görüntüleme yöntemlerinin endikasyonları?
 - Kontrol LP gerekli mi?

Tedaviye İlişkin Sorular

- Olası bakteriyel menenjitli bir hastada en uygun antibiyoterapi?
 - Antibiyoterapinin aciliyeti?
 - LP'den önce de AB başlanması gereken hastalar var mı?
 - Hangi AB? (Olumlu veya olumsuz BOS Gm boyaması)
- AB'ler yanında başka terapötik ilaçlar?
- Tedavinin süresi?
- Hasta izlemi?
- ...

Bakteriyel menenjitte klinik tanı

- Ateş, ense sertliği-mental durum bozukluğu akut bakteriyel menenjitlerin klasik triadıdır
- Ateş veya hipotermi her zaman görülmektedir.
 - Yaşlılarda ateş cevabı?, daha çok mental değişiklik ön planda olabilir
- Saatler içinde gelişen klinik tablo?

Etkeni tanımlamak için en uygun testler

1. Kan kültürü

2. LP

BOS'un

a. biyokimyasal,

b. sitolojik ve

c. mikrobiyolojik incelemesi

LP öncesinde yapılması gerekenler 1/2

1. Papilödem, bilinç değişikliği, fokal nörolojik bozukluk veya yeni gelişen nöbeti olan hastalarda BT veya MRI incelemesi yapılmalı
2. Posterior fossa lezyonlarının belirti ve bulgularına sahip olan her hastada MRI incelemesi yapılmalı
 - Görüntülerde intrakranial kitlenin olmadığı ve IV. ventrikül ile quadrigeminal sisternanın net bir şekilde görüntülediğinden emin olunmalı

LP öncesinde yapılması gerekenler 2/2

3. Trombosit sayısı >50000 ve INR <1.5 olmalı
 - Trombosit ve INR'deki herhangi bir bozukluğun düzeltilmesi
4. İşlemin endikasyonu net bir şekilde belirlenmeli ve bu endikasyon doğrultusunda yeterli miktarda BOS ve diğer örnekler alınmalı
5. **İşlem için aydınlatılmış imzalı onam alınmalı**

LP endikasyonları

- Spinal ve epidural anestezi
- **MSS infeksiyonları**
- MSS inflamatuvar hastalıkları
- MSS'inin onkolojik hastalık tutulumu
- Metabolik hastalıklar
- İntratekal ilaç uygulamaları

LP Yapılmaması Gereken Durumlar

- **Kesin**

- Serebral herniasyon bulgusu
- İşlem yerinde infeksiyon varlığı
 - spinal epidural apse,
 - spinal subdural ampiyem,
 - yüzeysel veya derin paraspinal infeksiyon

- **Göreceli**

- Artmış intrakranial basınç (Kafa içi kitle veya diğer nedenlerle)
- Kanama bozukluğu
- Kardiyo-pulmoner yetmezlik
- Geçirilmiş lomber cerrahi

LP'den önce kraniyal BT yapılmalı mı?

Menenjit düşünülen yetişkinlerde LP öncesi Kraniyal BT önerileri (BII)

Kriter	Yorum
İmmün yetmezlik	HIV/AIDS. İmmünsüpressif tedavi alan veya transplantasyon sonrası
MSS hastalık öyküsü	Kitle, fokal infeksiyon
Yeni gelişen nöbet	Eğer menenjit lehine ilave bulgular mevcutsa kısa süreli nöbetlerden sonra LP 30 dk kadar, uzun süreli nöbetlerden sonra ise tamamen veya uzun süreli izlem sonrasına kadar ertelenmelidir
Papilödem	KİBAS artışını gösterir
Bilinç durumunda anlam verilemeyen bozulma veya fokal nörolojik defisit	Dilate nonreaktif pupil, normal olmayan oküler motilite, anormal görme alanı, felç, kol veya bacakta güçsüzlük

Menenjit Etkenlerine Göre Tipik BOS Bulguları

Etken	Hücre Sayısı (hücre/mm³)	Baskın Hücre Tipi	Glikoz (mg/dL)	Protein (mg/dL)
Viral	50-1000	Mononükleer ³	>45	<200
Bakteriyel*	1000-5000 ¹	Nötrofilik ⁴	<40 ⁵	100-500
Tüberküloz	50-300	Mononükleer	<45	50-300
Kriptokokal	20-500 ²	Mononükleer	<40	>45

*Gram boyama: %60-90'ında pozitif. Kültür: %70-85'inde pozitif

¹ Milimetreküpte 100'den az veya 10000'den fazla hücre bulunabilir.

² AIDS'li hastaların %75'den fazlasında hücre sayısı mm³'de 20'den azdır.

³ Hastalığın erken döneminde nötrofil hakimiyeti olabilir.

⁴ Hastaların %10'unda BOS'da lenfosit hakimiyeti vardır.

⁵ Vakaların çoğunluğunda BOS/serum glikoz oranı ≤ 0.4

Gram Boyama 1/2

- Mutlaka yapılmalı (A-III)
 - Ucuz
 - Hızlı
 - Spesifitesi yüksek
- BOS
 - Bulanık ise: doğrudan preparat (en az 2)
 - Berrak ise: santrifüj/sitospinle hazırlanan preparatlar

Gram Boyama 2/2

- Etkenin görülme olasılığı %60-90
 - Bakteriyel yoğunluğa da bağlı
 - ❖ $> 10^5$ kob/mL : %97 etken görülür
 - ❖ 10^3 - 10^5 kob/mL : %60
 - ❖ $< 10^3$ kob/mL : %25 görülür
 - Etken bakteri ile de bu oranlar değişir
 - ❖ *Pnömonokoksik menenjit* : %90
 - ❖ *H. influenzae menenjiti* : %86
 - ❖ *Meningokoksik menenjit* : %75
 - ❖ *Listeria menenjiti* : %30

KÜLTÜR

- Yapılmaması mesleki kusurdur.
- Acilen ekilmeli. Mümkünse hasta başı
- Kesinlikle buzdolabında bekletilmez
 - *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. Isı değişikliğinden etkilenir
- Biyogüvenlik önlemlerine dikkat edilmeli (santrifüj ve kültür). *N. meningitidis* !

KÜLTÜR

- Bakteriyel menenjitli olguların %80'i kültürde ürer
 - Antibiyotik kullanımı varsa; başarı %50 azalır.
 - Uygun antibiyoterapi alıyor ise
 - meningokok 2 saat
 - pnömokok 4 saat sonra BOS'dan temizlenir

Hızlı tanı testleri

- Bakteriyel antikorları içeren serumlar:
 - hücre duvar komponentleri ve kapsül polisakkaritleri gibi bakteriyel antijenleri saptar
- Yanlış pozitif/yanlış negatif sonuçlar?

Lateks aglütinasyon testleri

Etkene göre farklı duyarlılık gösterir

- ❖ *H. influenzae tip B* : %78-100
- ❖ *S. pneumoniae* : %67-100
- ❖ *N. meningitidis* : %50-93 (grup B meningokokları kapsamaz)

Sorgulanmaktadır !

- ❖ Yanlış pozitif sonuçlar, gereksiz tedavi ve hastanede kalış süresinde uzamaya neden olabilir.
- ❖ Negatif olması ekarte ettirmez

❖ Öneriler

- Rutin kullanım için **D-II**
- BOS gram boyama negatif ise **C-II**
- **Gram boyama olumsuz, kültür negatif ve tedavi düşünülüyorsa B-III**

Nükleik Asit Testleri (NAT)

PCR;

- Konvansiyonel PCR
 - ❖ 16SrRNA hedefleyen geniş spektrumlu (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis*)
Duyarlılık %64, özgüllük %98
- Real time PCR
Duyarlılık %86, özgüllük %98
- ❖ Öneri düzeyi **B-II**

Bakteriyel ve Viral menenjit ayırımında hangi testler yararlı olabilir? 1/3

- Gram boyama olumsuz veya kültür negatifliğinde ayırmak zor

BOS Bulguları

- Glikoz <34 mg/dL
- BOS glikozu/Kan glikozu < 0.23
- Protein >220 mg/dL
- Lökosit sayısı >2000/mm³
- Nötrofil sayısı >1180 /mm³

≥%99 bakteriyel menenjit

Bakteriyel ve Viral menenjit ayırımında hangi testler yararlı olabilir? 2/3

- BOS Laktat konsantrasyonu >4.0 mmol/L.
 - PPD=%100, NPD=%97
 - Öneri düzeyi
 - Toplumdan kazanılmış menenjit: **D-III**
 - Postoperatif nöroşirurjikal hastalarda : **B-II**
 - BOS laktat konsantrasyonu ≥ 4.0 mmol/L ise hastane kökenli menenjitte empirik AB tedavisi başlanmalıdır

Bakteriyel ve Viral menenjit ayırımında hangi testler yararlı olabilir? 3/3

- Serum CRP konsantrasyonu
 - Serum CRP'nin normal sınırlarda olması bakteriyel menenjit tanısında yüksek NPD'e sahiptir. Antibiyoterapinin kesilmesi düşünülmelidir. **B-II**
- Serum Prokalsitonin: **C-II**
- RT-PCR
 - Enteroviral menenjit **B-II** düzeyinde öneri

Bakteriyel Menenjitte Tedavi

Toplum Kökenli Menenjitlerde, BOS Gram boyama sonucuna göre AB Önerisi

	Antibioterapi
Gram-pozitif diplokok	Vankomisin + 3. jenerasyon sefalosporin (sefotaksimeveya seftriakson)
Gram-negatif diplokok	3. jenerasyon sefalosporin (sefotaksime veya seftriakson)
Gram-negatif basil	3. jenerasyon sefalosporin
Gram-pozitif basil	Amoksisilin/ampisillin* veya penisillin G*
Gram-pozitif zincir yapmış kok	Amoksisilin/ampisillin veya penisillin G*

*Aminoglikozid düşünülebilir

Lancet 2012; 380: 1693–702

Advances in treatment of bacterial meningitis

Diederik van de Beek, Matthijs C Brouwer, Guy E Thwaites, Allan R Tunkel

Akut Bakteriyel Menenjitlerde Kanıta Dayalı Antibiyoterapi Önerisi

	İlk Seçenek	Alternatif
<i>N. meningitidis</i>		
Penisilin MIC <0.1 µg/mL	Penisilin G veya Amoksisilin/ampisilin	Sefotaksim, Seftriakson Kloramfenikol
Penisilin MIC ≥0.1 µg/mL	Sefotaksim veya Seftriakson	Sefepime, Kloramfenikol, fluoroquinolone, meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoksisilin/ampisilin veya Penisilin G*	Trimethoprim-sulfamethoxazole
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Amoksisilin/ampisilin veya Penisilin G*	Sefotaksim, Seftriakson, vankomisin

* Aminoglikozid düşünülebilir

Lancet 2012; 380: 1693–702

Advances in treatment of bacterial meningitis

Diederik van de Beek, Matthijs C Brouwer, Guy E Thwaites, Allan R Tunkel

Akut Bakteriyel Menenjitlerde Kanıta Dayalı Antibiyoterapi Önerisi

	İlk Seçenek Tedavi	Alternatif Tedavi Seçeneği
S pneumoniae		
Penisilin MIC $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$	Penisilin G veya amoksisilin/ampisilin	Sefotaksim, Seftriakson, Kloramfenikol
Penisilin MIC $\geq 0.12 \mu\text{g/mL}$		
Sefotaksim/Seftriakson MIC $< 1.0 \mu\text{g/mL}$	Sefotaksim veya Seftriakson	Sefepim, meropenem
Sefotaksim/Seftriakson MIC $\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$	Vankomisin + Sefotaksim veya Seftriakson	Vankomisin + moksifloksasin

Akut Bakteriyel Menenjitlerde Kanıta Dayalı Antibiyoterapi Önerisi

	İlk Seçenek	Alternatif
H. influenzae		
β-laktamaz negatif	Amoksisilin/ampisilin	Sefotaksim, Seftriakson, Sefepime, Kloramfenikol, aztreonam, fluorokinolon
β-laktamaz pozitif	Sefotaksim veya Seftriakson	Sefepime, Kloramfenikol, aztreonam, fluorokinolon
β-laktamaz negatif, ampisillin resistant	Meropenem	Florokinalon

MSS VİRAL İNFEKSİYONLARI (Ansefalitler) TANISINDA KLİNİK VE BOS BULGULARI

Ansefalit

- **İnfeksiyöz ansefalit**
- Postinfeksiyöz ansefalit
- Aşı ile ilişkili ansefalit
- Akut Yaygın Ansefalomiyelit (ADEM)
- Non infeksiyöz MSS hastalıkları
 - Vaskülit
 - Kollajen vasküler bozukluklar
 - Paraneoplastik sendrom

MSS viral infeksiyonları: Genel bilgi

- Kendiliğinden iyileşen akut aseptik menenjitler
- Sıklıkla menenjit, myelit ve ansefalit düşündürülen belirgin bulgular görülür.
- Olası etkenler dünyadaki farklı coğrafik alanlara göre değişir.
- Virolojik tanı için epidemiyolojik deliller önemli
 - Yakın zamandaki seyahatlerle ilişkili
 - Hastaya özel öykü
 - Güncel epidemiyolojik özellikler

Akut ansefalite neden olan virüsler

Yaygın	Az yaygın	Nadir
Arbovirüsler Enterovirüsler HSV-1 Kabakulak virüsü	Sitomegalovirüs Ebstein Bar virüsü HİV Kızamık virüsü Varisella-zoster virüsü	Adenovirüsler Kolorado kene ateşi virüsü İnfluenza A virüsü Lenfositik koryomenenjit virüsü Parainfluenza virüsü Kuduz virüsü Kızamıkçık virüsü

Tanıda Yanıtlanması Gereken Sorular

1. Neden (etkene yönelik) tanı?
2. Olası etkeni işaret eden epidemiyolojik ve klinik deliller nelerdir?
3. Ansefalit düşünülen hastada, MSS dışı, hangi tanısal girişimler gerekir?
4. Hangi nörodiagnostik testlerden yararlanmalı?
5. BOS ve beyin dokusu örneklerinde, etkene yönelik, hangi testler yapılmalı?

Neden Tanı?

- Tedaviye yönlendirme?
- Prognoz
- Potansiyel profilaksi
- Aile ve toplum için önerilerde bulunmak

Klinik bulgularla tanı 1/2

- Sıklıkla menenjit, miyelit ve ansefalit düşündüren belirgin bulgular görülür.
- Olası etkenler dünyadaki farklı coğrafik alanlara göre değişir.
- Virolojik tanı için epidemiyolojik deliller önemli

Klinik bulgularla tanı 2/2

- Menenjitte meninks irritasyon bulguları baskın
- Ansefalitte mental değişiklikler baskındır
 - Bilinç bozukluğu (hafif letarji → koma)
 - Mental durum bozukluğu (hallisünasyon → psikotik tablolar)
 - Fokal veya diffüz nörolojik bulgu (Epileptik nöbet, hemiparezi)

Tanı

- Görüntüleme
- BOS incelemesi
 - biyokimyasal,
 - sitolojik ve
 - virolojik incelemesi (BOS kültürü, ELİSA, PCR)
- Serabral biyopsi (HSV)

Olası etkeni belirlemede kılavuz önerileri

1. Epidemiyolojik delil, risk faktör değerlendirmesi **A-III**

- Yaş
- Hayvan teması
- İmmundurum
- Mesleki durum
 - Sağlık çalışanı: Varisella zoster virüs, *HIV*, *M. tuberculosis*
 - Veteriner: kuduz
- Yakın zamanda aşı; ADEM
- Yakın zaman aktiviteleri
 - Kamp: kene ve sivrisinekle taşınan etkenler
 - Cinsel temas: *HIV*, *T. pallidum*
- Mevsim: kışın; *Influenza virus*, yaz-sonbahar; kene ve sivrisinekle taşınan etkenler, enterovirüsler
- Seyahat ilişkili olası etkenler?

Olası etken?

2. Klinik belirtiler (genel ve spesifik nörolojik belirtiler) **B-III**

– Genel bulgular

- Ciltte döküntü: *Varisella zoster virus, rubella virus, HIV, T. pallidum*
- Parotitis: Kabakulak
- Lenfadenopati: *HIV, Epstein-Barr virus, CMV*, kızamık, kızamıkçık
- Retinit: *CMV*

– Spesifik Nörolojik bulgular

- Kranial sinir tutulumu: *HSV, EBV, M. tuberculosis*
- Demans: *HIV*

3. Yakın zamanda geçirilmiş infeksiyon veya aşı öyküsü olan ansefalitli hastada ADEM düşünülmeli **B-III**

4. A-III düzeyinde önerilen spesifik tanısal girişimler

Mikroorganizma	Tanısal girişim	İmmünyetmezliği olanlarda ilave testler
Virüsler	Respiratuvar, nazofaringeal, trekal sekresyon ve dışkı kültürü	CMV, Human herpes virus 6 ve Batı Nil virüs için BOS'da PCR
	Respiratuvar virusler için direk florasan antikor testi (DFA)	
	Respiratuvar örneklerden PCR	
	HIV için serolojik test	
	EBV için seroloji	
	Batı nil virüsü, VZV için BOS'da serolojik test	
	HSV1, HSV2, VZV, EBV ve enterovirus için BOS'da PCR	

Olası Etken?

5. Epidemiyolojik ve klinik deliller ışığında ilave testler düşünülmelidir **A-III**
 - IDSA kılavuzunda, toplam üç tabloda onbir sayfa tutan bilgi
- Ansefalit olgularının %32-75'inde etken belirlenemez

MSS dışı tanısal girişimler

- Bazı ansefalit etkenleri için serumda Ig M antikoru **A-III**
- Doku biyopsisi; **A-III**
 - Kültür, antijen arama, PCR, histopatolojik inceleme için
- Akut ve konvelasan dönem serum incelemesi (akut hastalık tanısından çok retrospektif tanı için) **BIII**

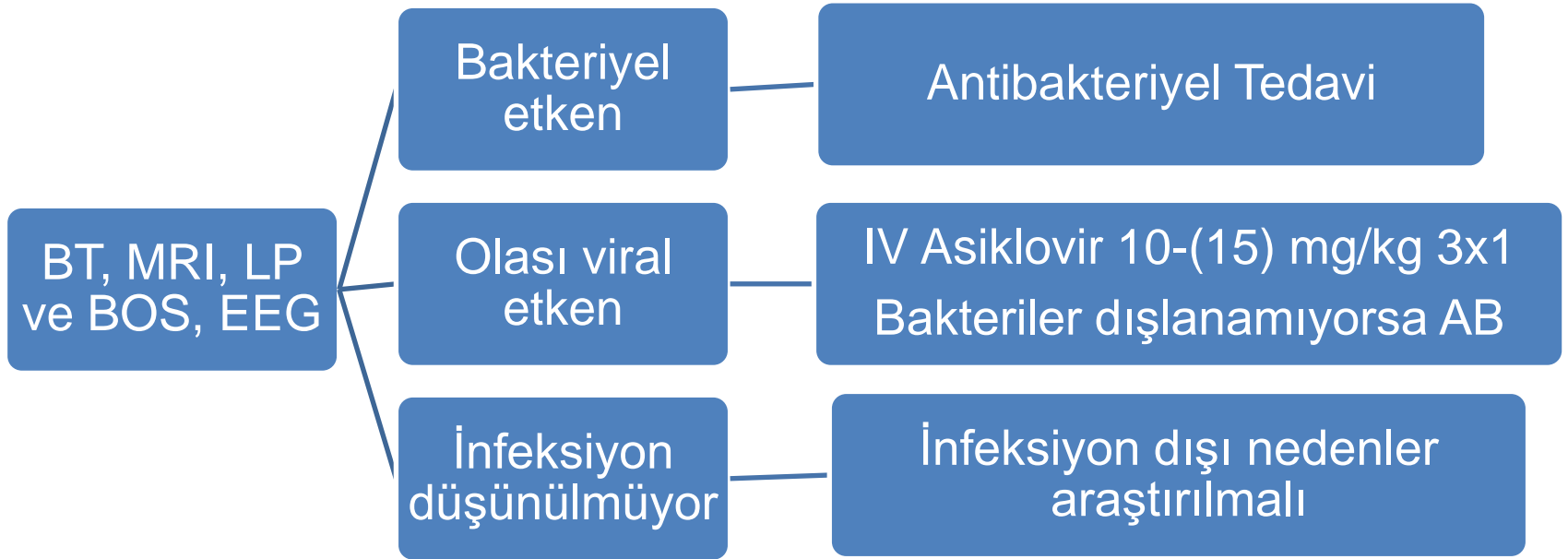
Nörodiagnostik incelemeler

- MRI ansefalitli hasta için en duyarlı görüntüleme **A-I**
- MRI olası değilse kontrastlı veya kontrastsız BT. **B-III**
- EEG ansefalitli hastalarda etken belirlemede yararsız
 - Ancak her ansefalitli hastada yapılmalıdır. Nonkonvulsiv nöbetleri belirlemede ayırıcı tanıda yararlıdır. **A-III**
- BOS incelemesi; kontraendikasyon yoksa yapılmalıdır **AIII**

BOS'da tanısal girişimler

1. Etkene spesifik Ig M sınıfı antikörlerin araştırılması
2. Ansefalitli olgularda herpes simpleks PCR testi yapılmalı
AIII
 - Negatif sonuçlarda, görüntüleme yöntemleri klinik durumla uyumlu veya temporal lokalizasyonu gösteriyorsa, test 3-7 gün sonra tekrar edilmelidir **BIII**
3. BOS viral kültürü rutin önerilmez
4. Beyin biyopsisi rutin önerilmez
 - Antiviral tedaviye rağmen durumda kötüleşme varsa bilinmeyen bir etkeni belirlemek amacıyla yapılabilir **B-III**

ANSEFALİT TEDAVİ



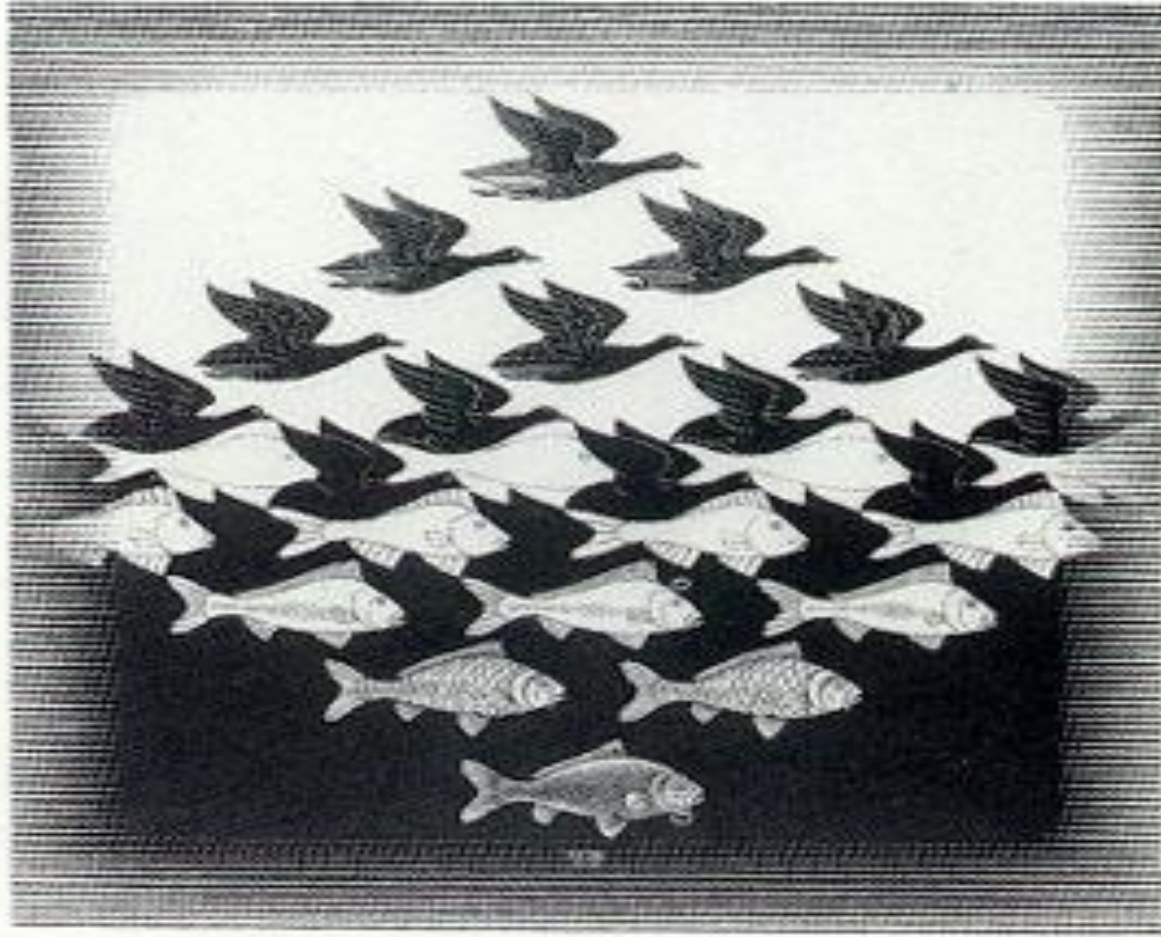
MSS İnfeksiyonlarında antiviral terapi

Virüs	Klinik	Antiviral	Doz	Tedavi süresi gün	Öneri
HSV-1,2	Ansefalit	Asiklovir	10-(15) mg/kg 3x1	14-(21)	A1
HSV-2	Menenjit Primer	Asiklovir Valasiklovir	5-10 mg/kg 3x1 veya 1 000 mg 3x1	7 7	AIII AIII
HSV-2	Menenjit tekrarlayan	Asiklovir Valasiklovir	5-10 mg/kg 3x1 veya 1 000 mg 3x1	7 7	BIII BIII
HSV-1,2	Miyelitis	Asiklovir	10 mg/kg 3x1 + Kortikosteroid	14-21	AIII
VZV	Ansefalomiyelit	Asiklovir	10-15 mg/kg 3x1	7-21	AIII
VZV	Menenjit	Asiklovir Valasiklovir	5-10 mg/kg 3x1 veya 1 000 mg 3x1	7 7	CIII CIII
CMV	Ansefalit	Gansiklovir Foskarnat	5 mg/kg 2x1 60 mg/kg 3x1	10	BIII CIII

ÖZET

Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonlarında Acil Yaklaşım





Dikkatiniz için teşekkürler