



# OLGU SUNUMU

**Dr. Büşra DUTAĞAÇ**

S.B.Ü Şişli Hamidiye Etfal EAH

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği

Asistan ve Genç Uzman Hekim Komisyonu

Temel Eğitim Programı

30 Haziran 2018, İstanbul



# Olgu

- 21 yaşında
- Erkek
- Bekar
- İstanbul' da yaşıyor.
- Börekçide çalışıyor.



# Şikayeti

- Ateş
- Bulantı ve kusma
- İshal
- Baş ağrısı
- Bilinç değişikliği



# Hikayesi

- Bir gün önce başlayan ateş, bulantı ve kusma, ishal şikayeti ile dış merkez acil servise başvurmuş.
- Semptomatik tedavi verilerek taburcu edilen hastanın şikayetleri devam etmiş.
- Evinde bilinç değişikliği ve anlamsız hareketler gelişmesi üzerine yakınları tarafından tekrar acil servise getirilmiş.



# Hikayesi

- İnfeksiyon hastalıkları tarafından değerlendirilen hastaya MSS infeksiyonu ön tanısı ile LP yapılmış, akut menenjit ön tanısı ile seftriakson 2x2 gr/gün intravenöz (İV) tedavi başlanılmış.
- Net olmayan bir nöbet geçirme öyküsü olan hasta yataklı servis olmaması nedeni ile kliniğimize sevk edildi.



# Özgeçmiş

Hastanın yakınından alınan anamneze göre;

- Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımı yok.
- İştahsızlık ve baş ağrısı yakınması yaklaşık 10 gün önce başlamış.
- Hasta 15 gün önce diş ağrısı nedeni ile diş hekimine gitmiş.
- Son 3 ayda kilo kaybı olmuş.
- Geçirilmiş tüberküloz öyküsü yok.
- Seyahat öyküsü yok.
- Aşı öyküsü bilinmiyor.
- Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi var.



## Soygeçmiş

- Annede hipertansiyon mevcut.
- Ailede geçirilmiş tüberküloz öyküsü yok.

## Alışkanlıklar

- Sigara, alkol ve madde kullanım öyküsü yok.



# Fizik Muayene

- Ateş:37.8 °C, TA:120/90 mmHg, KTA:76/dk (ritmik), SS:20/dk
- Genel durumu kötü, bilinç kapalı, sesli uyarana yanıt yok, ağrılı uyarana göz açarak yanıt verdi.
- Kooperasyon kurulamadı, oryantasyon değerlendirilemedi.
- **Ense sertliği (+), Kernig ve Brudzenski (+)**
- Fokal nörolojik bulgu yoktu.
- Işık refleksi bilateral pozitif, pupiller izokorikti.
- Derin tendon refleksleri normal, patolojik refleks yoktu.



# Fizik Muayene

- Cilt muayenesinde döküntü görülmedi.
- Orofarengeal muayene doğaldı.
- Akciğer sesleri dinlemekle doğaldı.
- Kalp sesleri dinlemekle ritmikti, ek ses, üfürüm yoktu.
- Bağırsak sesleri normoaktif, batın palpasyonla rahattı. Hepatosplenomegali yoktu.
- Kostovertebral açı hassasiyeti ve suprapubik hassasiyet negatifti.
- Periferik lenfadenopatisi yoktu.



# Laboratuvar

## Hemogram

- ✓ WBC : 8,330 /mm<sup>3</sup>,
- ✓ **Nötrofil : 7620 (%82.7)↑**
- ✓ **Lenfosit : 630 (%6,9)↓**
- ✓ **Monosit : 950↑ (%10.4 N)**
- ✓ **Hgb : 11.5 g/dl**
- ✓ Htc : % 41.6
- ✓ Plt : 236.000/ml

## Akut faz reaktanları

- ✓ **CRP : 14 mg/dl (0-5)**
- ✓ ESH : 16 mm/h
- ✓ **Prokalsitonin : 0,14 ng/ml**

## Biyokimya

- ✓ Glukoz : 107 mg/dl,
- ✓ Üre : 20,4 mg/dl,
- ✓ Kreatinin : 0,51 mg/dl,
- ✓ AST : 22 U/L (40),
- ✓ ALT : 11 U/L (41),
- ✓ ALP : 51 U/L,
- ✓ GGT : 19 U/L,
- ✓ LDH : 149 U/L,
- ✓ T.BİL : 0.6 mg/dl,
- ✓ D.BİL : 0.1mg/dl,
- ✓ LDH : 149 U/L
- ✓ **CK : 9471 U/L (20 kat artmış)**



# Laboratuvar

## İdrar tetkiki

- ✓ Dansite : 1032
- ✓ Lökosit ++ (26 lökosit/mm<sup>3</sup>)
- ✓ Protein +
- ✓ Eritrosit +

## Dış merkezde alınan BOS örneği :

- ✓ Lökosit : 213/mm<sup>3</sup> ( hücre tipi?)
- ✓ Eritrosit : 80/mm<sup>3</sup>
- ✓ Glikozu: 30 mg/dl
- ✓ Eş zamanlı kan şekeri : 124 mg/dl
- ✓ Protein : 340 mg/dl



# Görüntüleme

- Akciğer grafisi doğal izlendi.
- Çekilen beyin tomografisinde özellik yok.
- Dış merkezde çekilen beyin MR?



# Ön tanılar

- Yetersiz tedavi almış akut bakteriyel menenjit
- Meningoensefalit
- Tüberküloz menenjit
- Fungal menenjit
- Viral ensefalit
- Aseptik menenjit



# Klinik İzlem

- Hastadan iki set kan kültürü alındıktan sonra dış merkezde başlanmış olan seftriakson 2x2 gr/gün intravenöz (İV) tedavisine devam edildi.
- Nöbet öyküsünün netleştirilememesi, dış merkezde çekilmiş beyin MR' a ulaşılamaması nedeni ile tedavisine asiklovir 3x750 mg/gün intravenöz ( İV) eklendi.
- Beyin MR planlandı.
- Göz dibi incelemesinde patoloji saptanmadı.



## Yatışının 12. saati

- Bilinç kapalı
- Sözel uyarana yanıt yok.
- Ateşi devam ediyor.





## Yatışının 12. saati

Kontrol lomber ponksiyon;

- BOS görünümü berrak,
- **BOS basıncı; 550 cm/H<sub>2</sub>O**
- Hücre sayımı; **114 lökosit/mm<sup>3</sup> ( %80 lenfosit )**  
**103 eritrosit/mm<sup>3</sup>**
- **BOS biyokimya; Protein : 173 mg/dl**  
**Glikoz : 13 mg/dl**  
**Eş zamanlı kan glikozu : 168 mg/dl**
- Gram boyama; lökosit görüldü, mikroorganizma görülmedi.
- BOS kültürü ekimi yapıldı.



## BOS incelemesi

- Çini mürekkebi boyamasında kapsüllü maya hücresi görülmedi.
- BOS kriptokok antijeni negatifti.
- BOS sitolojisinde malign hücre görülmedi.
- BOS örneğinden mikobakteri kültürü ve PCR gönderildi.
- BOS HSV tip 1 ve tip 2 PCR gönderildi.

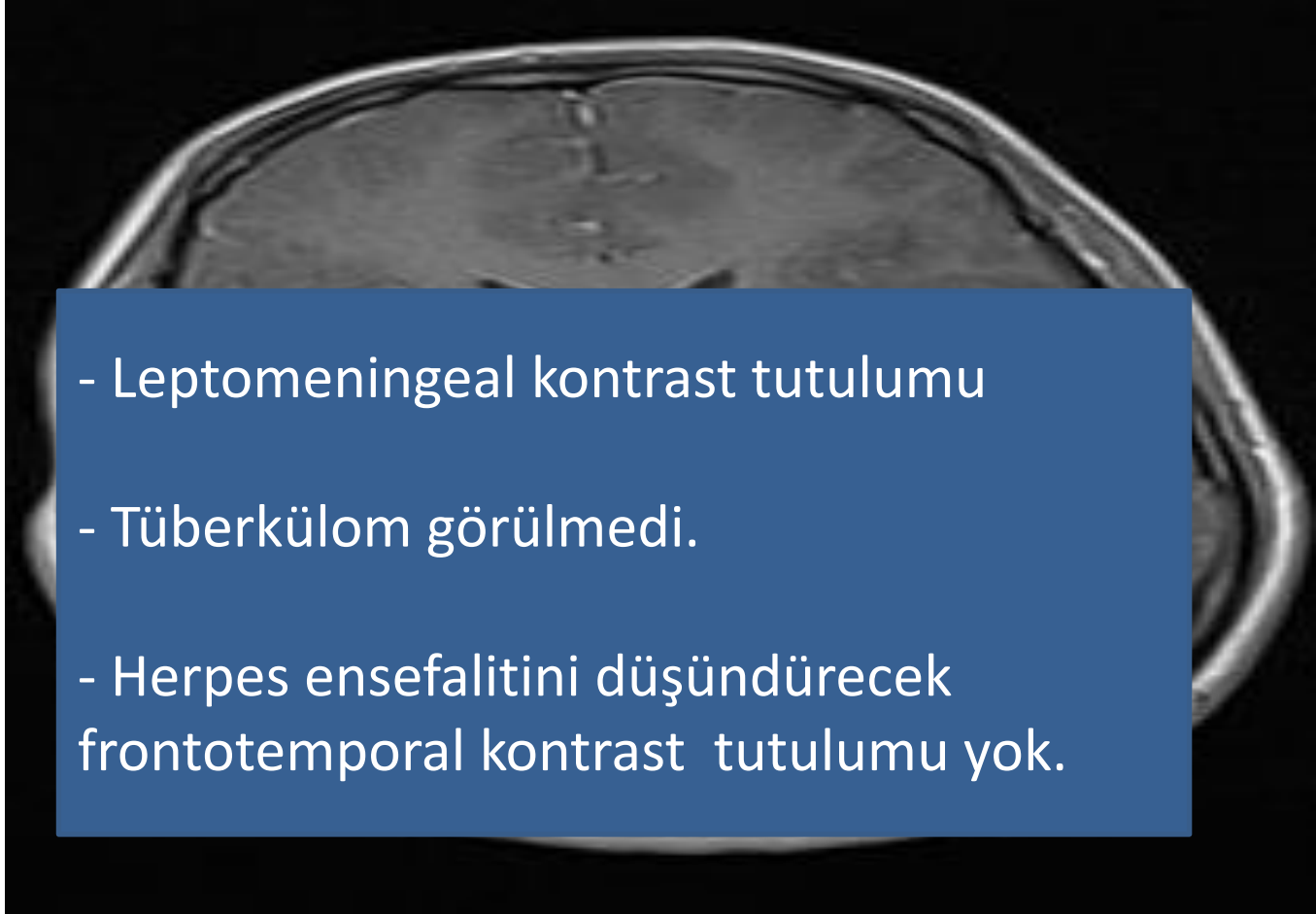


## Yatışının 12. saati

- Ciddi sekel riski olması nedeni ile olası tüberküloz menenjit düşünülerek hastaya 4'lü antitüberküloz tedavi (izoniazid 300 mg, rifampisin 600 mg, etambutol 1500 mg, pirazinamid 2000 mg) başlandı.
- İntrakranial basınç artışını azaltmak ve tüberküloza bağlı sekeli önlemek amacı ile tedaviye deksametazon 4x8 mg (0.3-0.4 mg/kg) eklendi.



# Görüntüleme





# Görüntüleme

Antitüberküloz tedavi başlanmış olan hastaya akciğer tüberkülozu şüphesiyle toraks tomografisi çekildi.





**Radyoloji**; Mevcut bulgularla tüberkülozun ayırıcı tanılar arasına alınması önerildi.

**Hasta izole odaya alındı ve solunum izolasyon önlemleri uygulandı.**





# Tetkikler

- ✓ Dış merkezde ve kliniğimizde alınan BOS kültürlerinde üreme olmadığı bildirildi.
- ✓ BOS HSV Tip 1 ve Tip 2 PCR negatif → **Asiklovir tedavisi kesildi.**
  
- ✓ Wright testi : negatif
- ✓ Coombslu wright testi:negatif
- ✓ Anti HIV : negatif
- ✓ VDRL : negatif
- ✓ TPHA : negatif



# Tüberküloz?

- ✓ BOS incelemesinde aside dirençli basil görülmedi.
- ✓ BOS tüberküloz PCR negatif sonuçlandı.
- ✓ İdrar incelemesinde aside dirençli basil görülmedi.
- ✓ İdrar mikobakteri PCR negatif sonuçlandı.
- ✓ Quantiferon testi **pozitif**

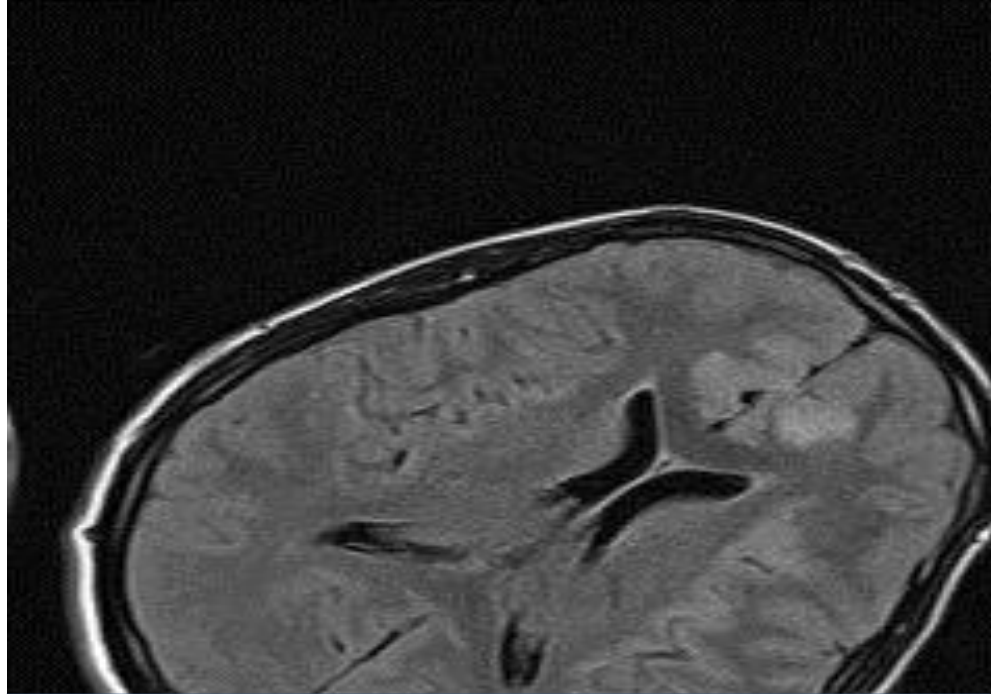


## Yatışının 4. Günü

- ✓ Takiplerinde hastanın bilinci açıldı ancak ajite davranışları ve uygunsuz konuşma içeriği olduğu gözlemlendi.
- ✓ Çift görme yakınması tarifledi.
- ✓ Ateşi devam ediyor.
- ✓ Fizik muayenede sol gözde dışa bakış kısıtlılığı → **6.sinir paralizisi?**



# Beyin MR



✓ Bilateral frontal loblarda yeni oluşan, difüzyon kısıtlaması olan lezyon



# Beyin MR

- ✓ **Radyoloji;** Tüberkülom düşünülmedi.  
Erken serebrit  
Apse oluşumu açısından takip önerildi.
- ✓ Erken serebrit şüphesi üzerine hastanın tedavisine metronidazol 3x500 mg eklendi.

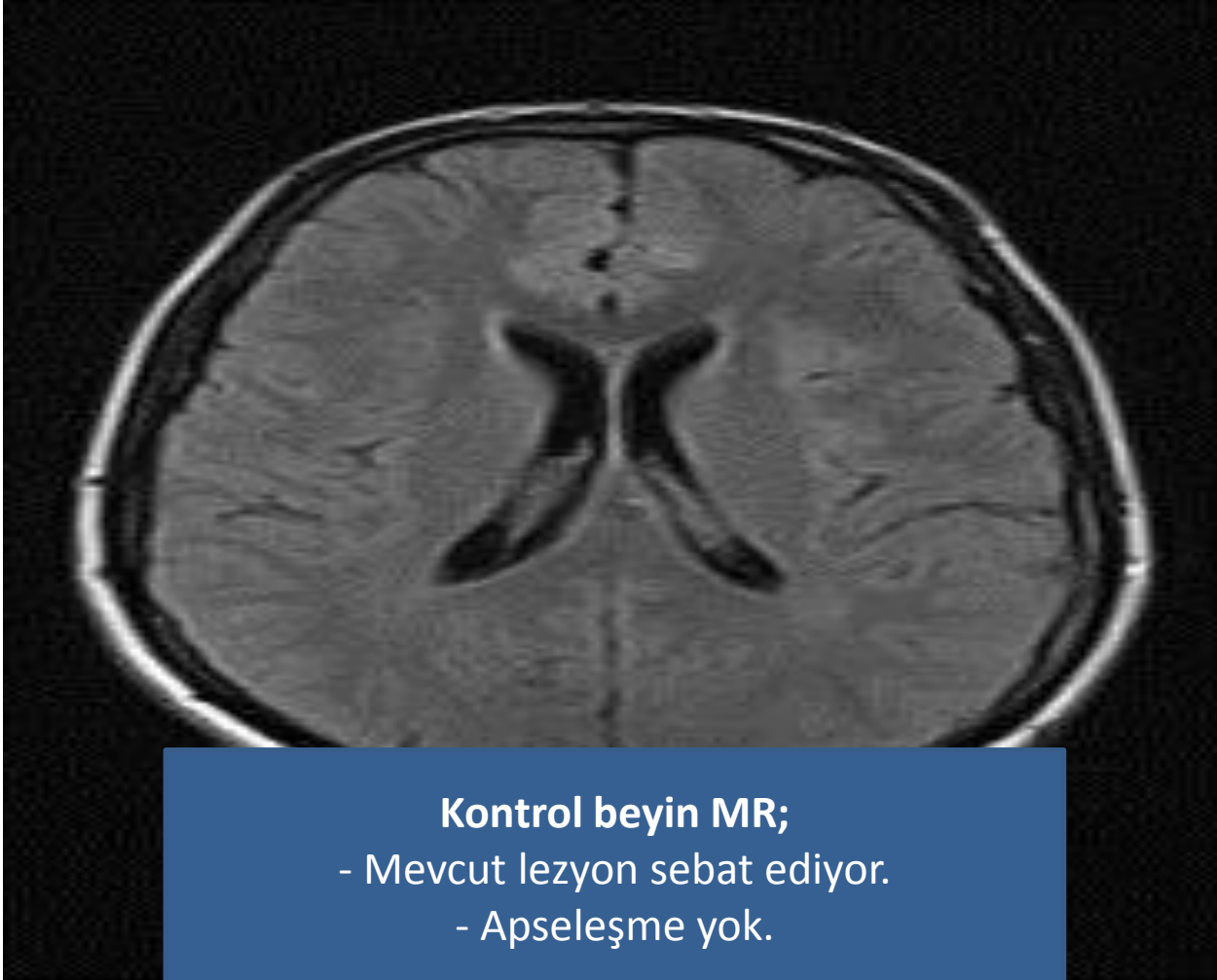


# Klinik İzlem

- ✓ Medikal tedaviye devam
- ✓ 8. gün; İlk kez ateşsiz  
Gözde dışa bakış kısıtlılığı geriledi.
- ✓ 11.gün; Nörolojik yakınmaları geriledi.  
Ajitasyonları azaldı.  
Kişilik değişiklikleri düzeldi.



## Yatışının 14. gün





# Klinik İzlem

- ✓ Tedavinin 15.gününde KCFT'de yaklaşık 4 kat artış olduğu görüldü, semptomsuz
- ✓ Antitüberküloz yan etkisi
- ✓ Hepatotoksik olabilecek diğer ilaçları kesildi.
- ✓ KCFT' deki yükseklik gerileme eğilimine girdi.



## Yatışının 16. günü

**BOS kültüründe *M. tuberculosis* üremesi oldu.**

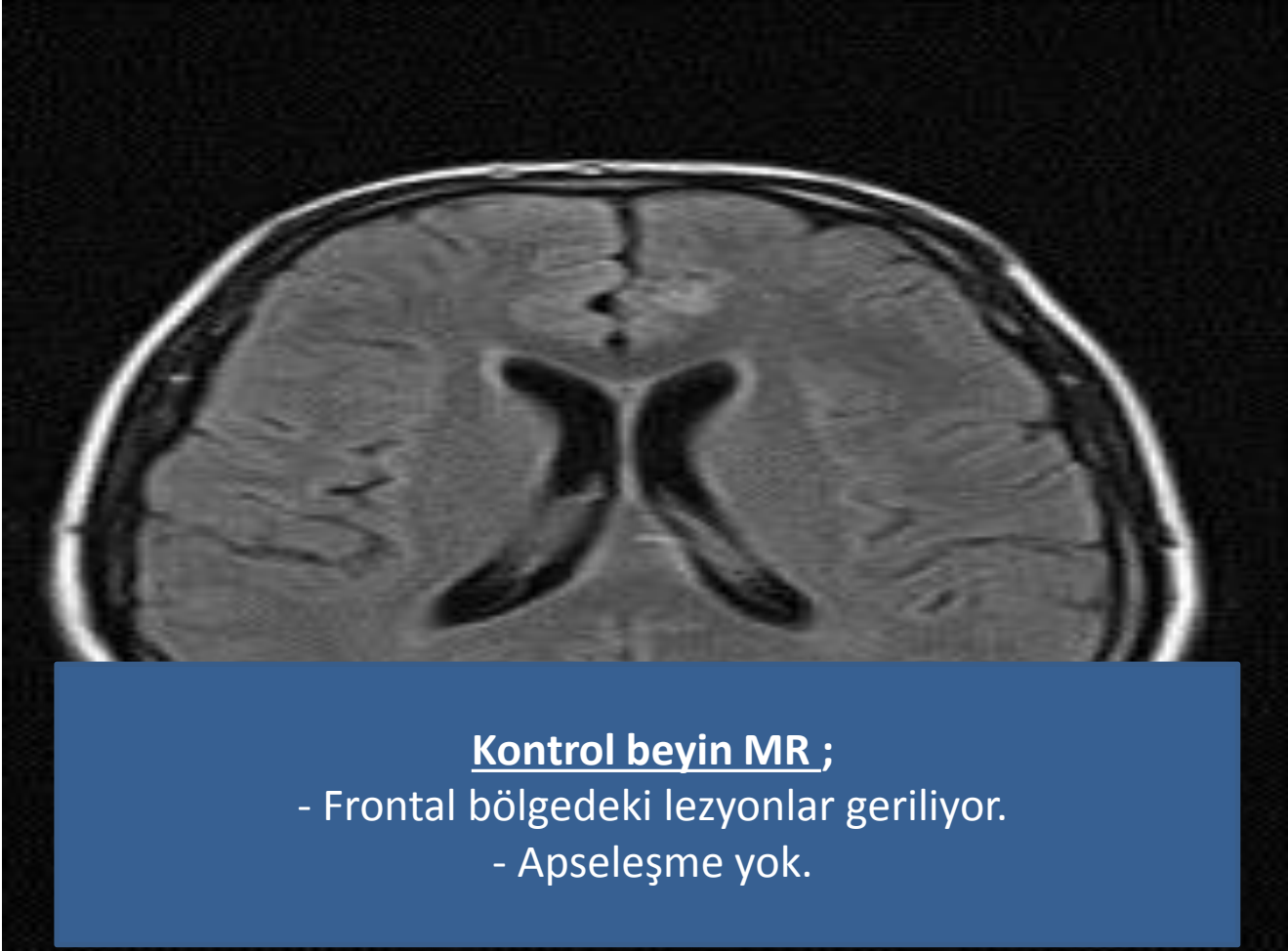
**İsoniazid duyarlı  
Rifampisin duyarlı  
Etambutol duyarlı  
Prazinamid duyarlı  
Streptomisin dirençli**

## Yatışının 16. günü

- ✓ Seftriakson ve metronidazol tedavisi kesildi.
- ✓ Steroid tedavisi aşamalı olarak azaltılmaya başlandı.



## Yatışının 21. gün





- **Radyoloji;** beyin MR' da tedavi altında gelişmiş olan ve sonrasında gerileyen lezyonlar, hastanın son klinik durumu ile birlikte değerlendirildiğinde **paradoksik reaksiyon** olarak yorumlandı.



## Yatışının 24. gün

- Takiplerinde ateşi yok.
- Nörolojik yakınmaları tamamen düzeldi.
- Antitüberküloz ve steroid tedavisinin devamı ile taburcu edildi.

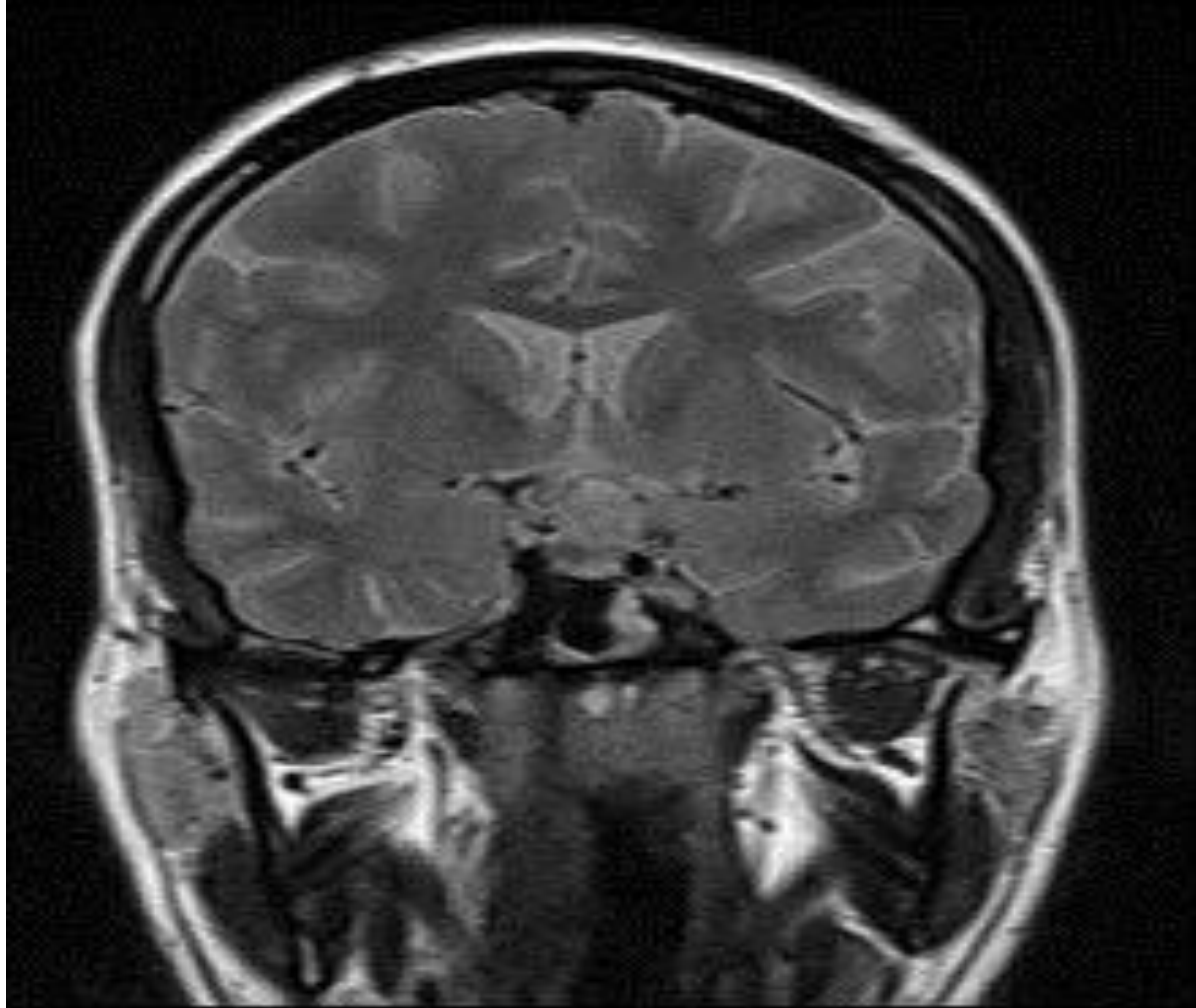


## Tedavinin 2. ayı

- Baş ağrısı
  - Görmede bulanıklık
  - Bulantı
- 
- Mevcut yakınmalar ile servise yatırıldı.
  - Göz dibi incelemesi doğaldı.



# Kontrastlı beyin MR





# Radyoloji

- Hipofiz gland süperior kesiminde suprasellar sisterna lokalizasyonunda optik kiazma lojunda
- Homojen ve yoğun kontrast tutulumu gösteren lobule kontürlü, 16x13 mm'lik kitlesel lezyon
- **Hipotalamik kiazmatik tüberküлом**



# izlem

- Bu lezyon da paradoksal reaksiyon olarak yorumlandı.
- Mevcut tedaviye devam edildi.



# izlem

- Steroid tedavisi ayaktan tamamlanan hastanın görmede bulanıklık ve baş ağrısı yakınması olması nedeni ile yeniden deksametazon 4 mg 1x1 tedavisi başlandı.
- Steroid tedavisi ile yakınmaları geriledi.
- Görme alanı mauyenesi normal izlendi.
- Hasta aktif şikayeti olmadan halen polikliniğimizden takibe devam etmektedir.

# **TÜBERKÜLOZ VE PARADOKSAL YANIT**



# Epidemiyoloji

- ✓ Dünya sağlık örgütü (WHO) 2017 raporu verilerine göre 2016 yılında 10.4 milyon kişinin tüberküloz hastası olduğu, 1.3 milyon kişinin tüberküloz nedeni ile kaybedildiği belirtilmiştir (1).
- ✓ Akciğer dışı organ tutulumunda ekstratorasik lenf nodu ve plevra tutulumu önde gelirken, tüberküloz menenjitisi %3 oranında görülmektedir. (2)

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017.
2. T.C. S.B.Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye'de Verem Savaşı 2017 Raporu



# Tüberküloz Menenjit

- ✓ Tüberküloz menenjitisi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunudur.
- ✓ Etkin tedaviye rağmen ölüm ve sekel oranı yüksek seyretmektedir.
- ✓ Erken tanı, klinik sonucu belirleyen en önemli faktörlerdendir.
- ✓ Takip sırasında pek çok komplikasyon görülebilir.



# Paradoksal Reaksiyona Yaklaşım

## Paradoksal reaksiyon;

- ✓ Tedavi altında tüberküloz lezyonlarının kötüleşmesi
- ✓ İyileşme gösteren hastalarda yeni tüberküloz lezyonlarının ortaya çıkması ile karakterizedir.
- ✓ Tip IV hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Monga P, Dhaliwal U. Paradoxical reaction in tubercular meningitis resulting in involvement of optic radiation. Indian J OphthalmOL. 2009 Mar-Apr; 57 (2): 139-141.



Tüberküloz menenjitli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada vakaların %31.2' sinde paradoksal reaksiyon geliştiği gözlemlenmiştir.

Singh AK , Malhotra HS, Garg RK. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. [BMC Infect Dis](#). 2016; 16: 306



# Klinik

- ✓ Ateş
- ✓ Baş ağrısı
- ✓ Görmede bulanıklık
- ✓ Fokal veya generalize nöbet
- ✓ Kranyal sinir paralizi



# Laboratuvar

- Spesifik laboratuvar bulgusu yok.
- BOS bulgularında kötüleşme;
  - Hücre sayısı ve proteinde artış
  - Hücre tipinde PNL hakimiyetine dönüş görülebilir.



# Görüntüleme

- ✓ Bazal eksüdada artış
- ✓ Yeni tüberküломun ortaya çıkması
- ✓ Önceden var olan tüberküломun genişlemesi
- ✓ İnfarktların gelişimi
- ✓ Hidrosefali
- ✓ Araknoidit



# Tedavi

- Paradoks yanıt gelişmesi halinde ayırıcı tanıda tedavi başarısızlığı, dirençli suşla infeksiyon ve tedavi uyumsuzluğu düşünülmelidir.
- Bu tanıları dışladıktan sonra primer hastalığın tedavisine devam edilmelidir.



# Tedavi

- Kortikosteroidlerin, paradoksal reaksiyonların yönetiminde yararlı bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.
- Kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesindeki amaç inflamasyonu azaltmak, serebral ödemde azalma sağlamaktır.
- İmmunmodülatör ilaçlar; TNF- $\alpha$  antagonistleri, thalidomid ve interferon- $\gamma$  ciddi paradoksal yanıtla giden seçilmiş vakalarda kullanılmıştır.

Garg RK, Malhotra HS, Kumar N. Paradoxical reaction in HIV negative tuberculous meningitis. [J Neurol Sci.](#) 2014 May 15;340(1-2):26-36.

**TEŞEKKÜR EDERİM**