

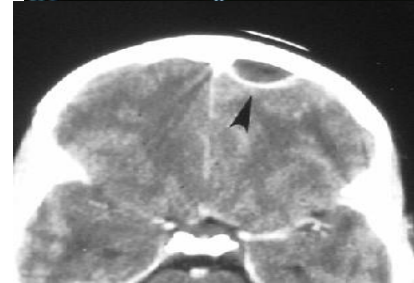
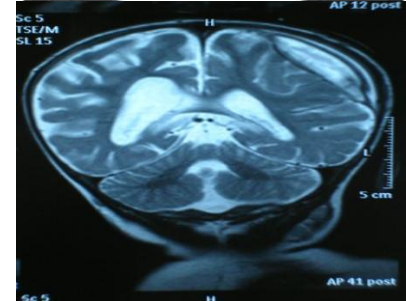
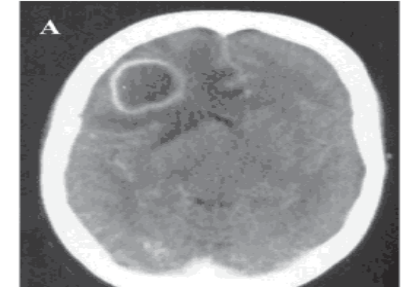
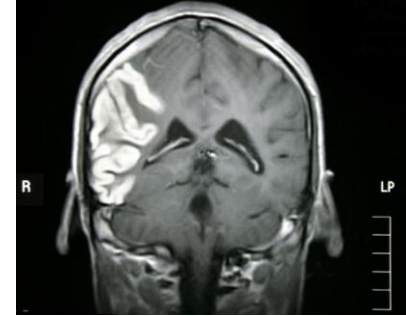
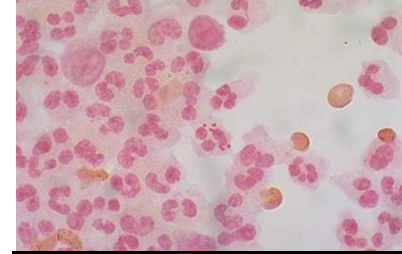


Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

Dr. Onur Ural
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Konya

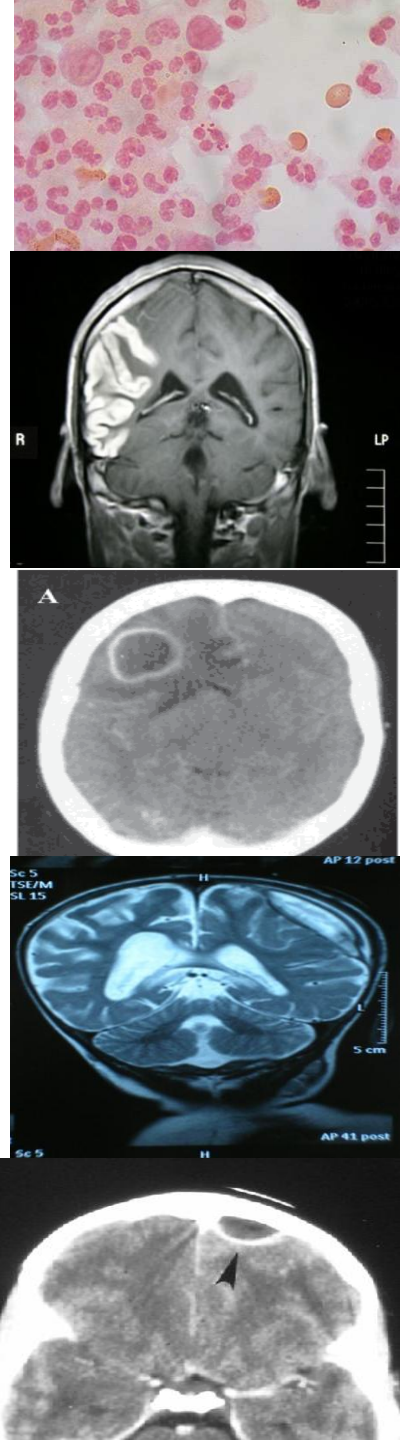
Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

- Menenjit
- Ensefalit
- Fokal Santral Sinir Sistemi Sendromları
 - Beyin absesi
 - Subdural ampiyem
 - Epidural abse
 - Sinus tromboflebiti....



Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları neden önemli ?

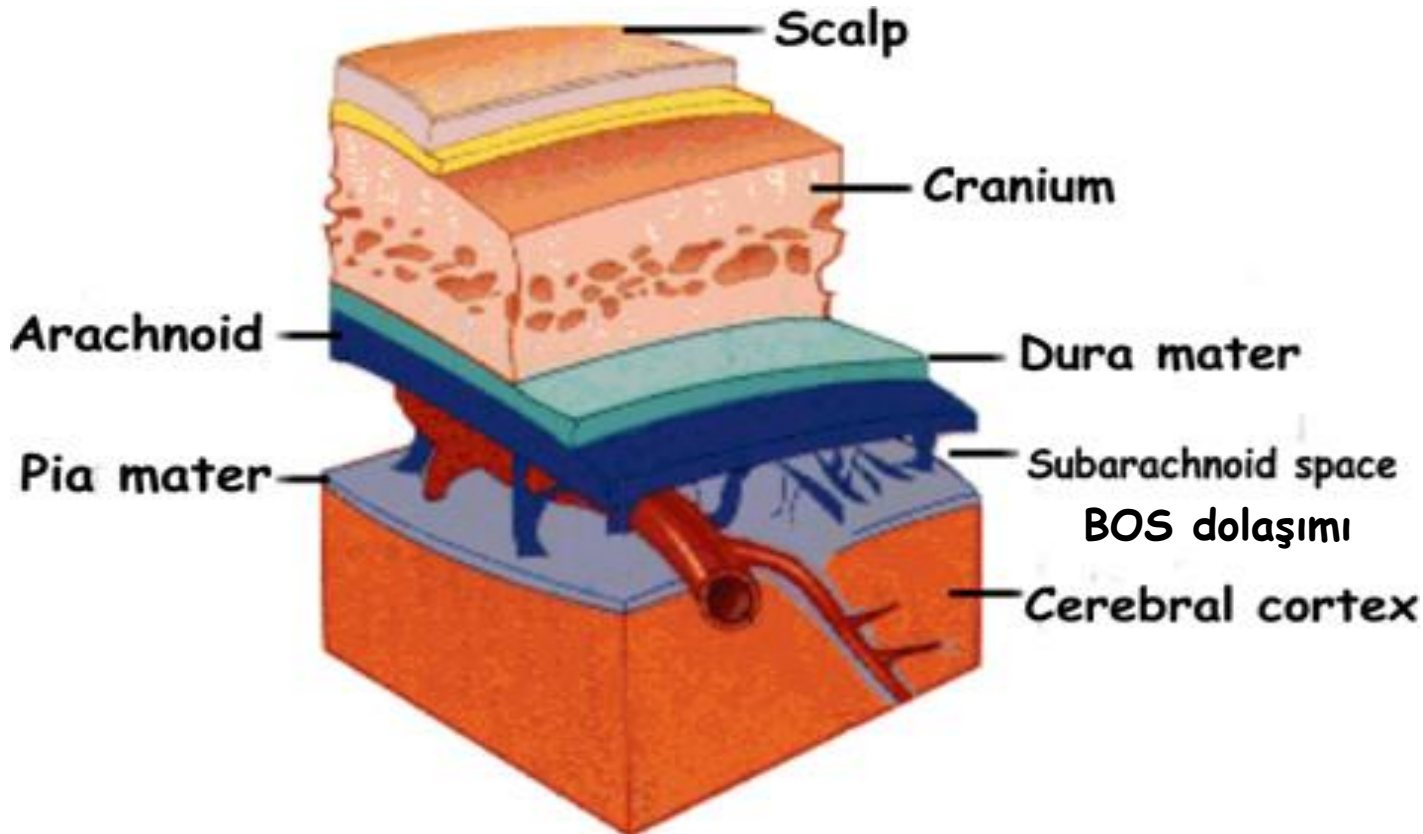
- Klinik hızla ilerliyor
- Kısa sürede kalıcı hasar veya ölümle sonuçlanabilir
- Erken tanı ve tedavi önemli



Akut Bakteriyel Menenjit

Menenjit; çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu, meninkslerin **akut ve kronik seyirli inflamatuvar** hastalığıdır.

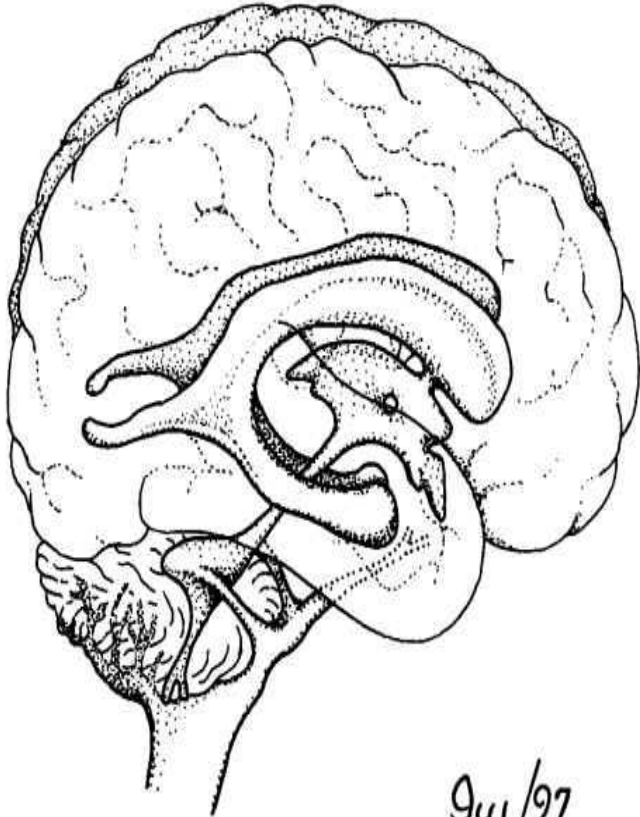
Farklı mikroorganizmaların, değişik yollarla meninkslere ulaşması ile subaraknoid mesafede gelişen **pia-araknoidittir**.



BOS DOLAŞIMI

Beyin Omurilik Sıvısının fonksiyonu:

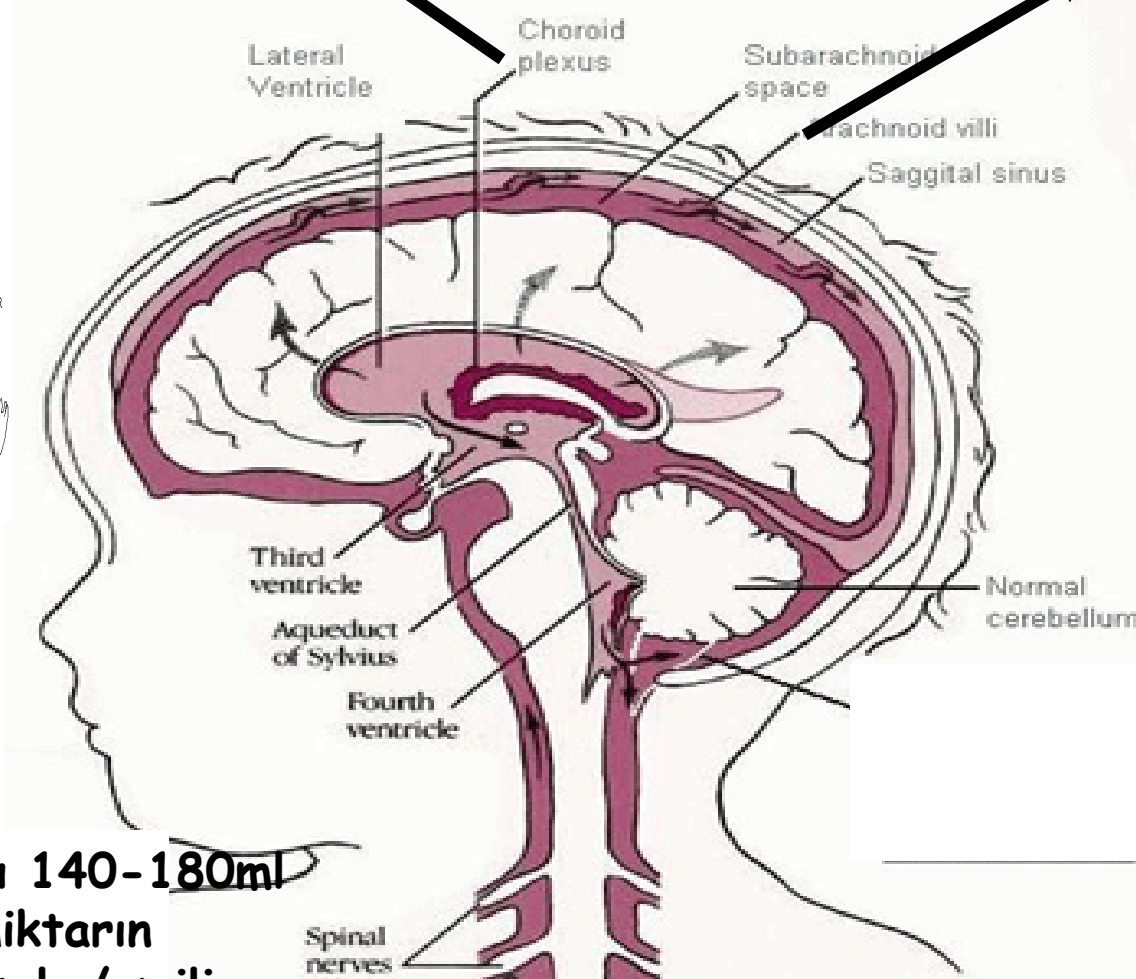
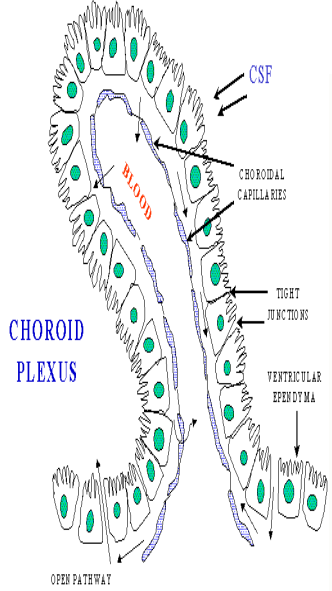
1. Beyine mekanik destek sağlar
2. Beyinin iyon bileşimini düzenler
3. Atık metabolik maddeleri uzaklaştırır
4. Beyini basınç değişikliklerine karşı korur



9uy/97

**Lateral ventrikülde
koroid pleksuslarda üretilir**

**Arachnoid villuslar
tarafından geri emilir**



- BOS miktarı 140-180ml
- Günlük bu miktarın 4-5 katı yapılır/emilir



ETİYOLOJİ

Tablo 1. Bakteriyel Menenjit Etkenleri

Etken	< 1 ay %	1 ay-15 yaş %	Erişkin %
<i>S. pneumoniae</i>	0-5	10-20	30-50
<i>N.meningitidis</i>	0-1	25-40	10-35
<i>H. influenzae</i>	0-3	40-60	1-3
Streptokok	20-40	2-4	5
Stafilokok	5	1-2	5-15
Listeria	2-10	1-2	5
Gram Negatif Basil	50-60	1-2	1-10

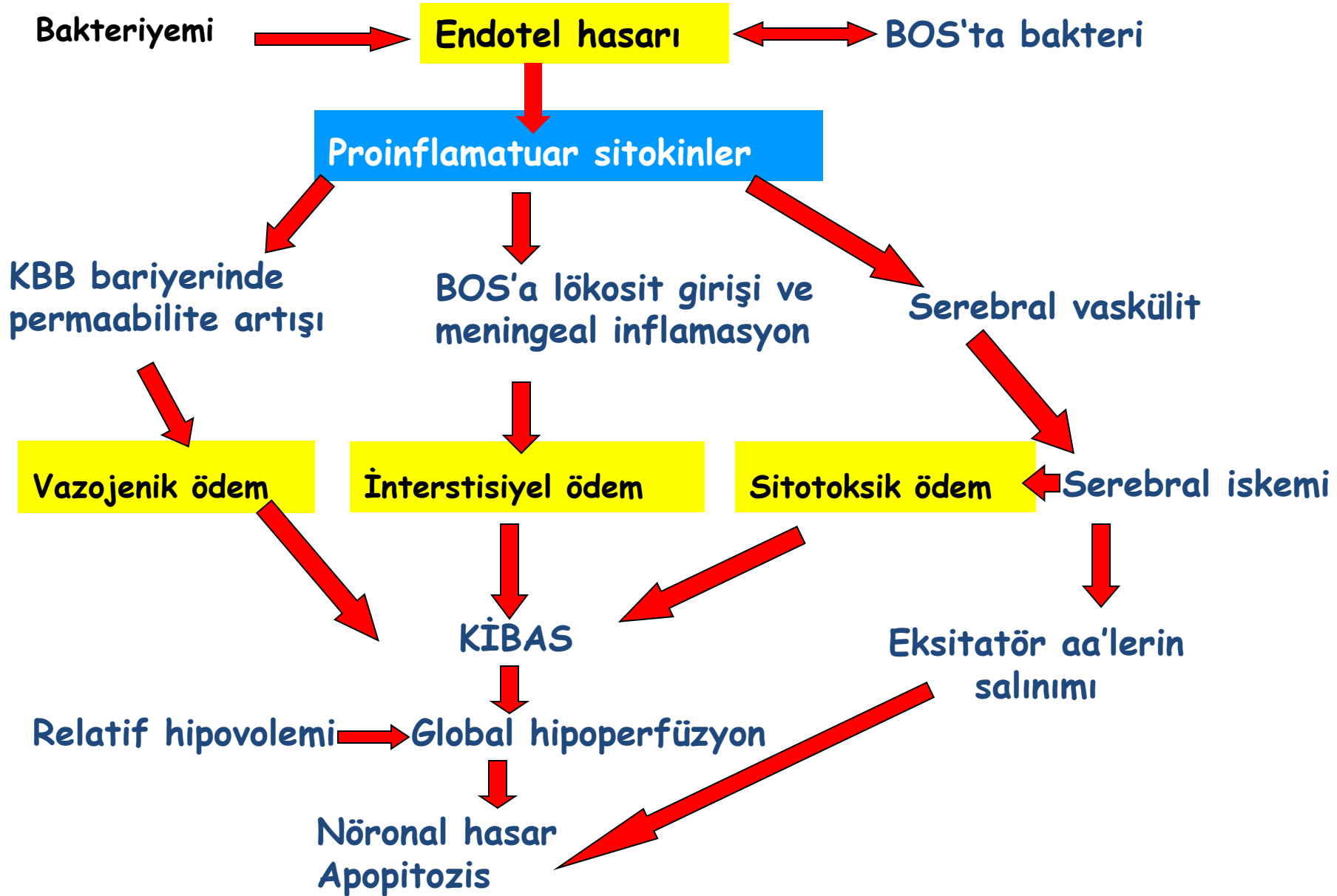
Ülkemizde en sık hangi etkenler akut bakteriyel menenjit yapıyor?

- 1994-2003 arası 30 çalışmanın sonuçları
 - 2403 akut pürülan menenjit
 - 2260 olguda 873 (%38) patojen kültürde üretilmiş
 - En sık üreyen etkenler
 - *Streptococcus pneumoniae* 457 (%52)
 - *Neisseria meningitidis* 251 (%29)
 - *Staphylococcus aureus* 29 (%3)

Özel durumlarda etken değişir mi?

- **Şanlı hastalar:** Stafilokoklar, Gram (-) basiller
- **Kraniyal fraktür:** *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*
- **Aspleni:** *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, HİB
- **Hücrel immünite:** *Listeria monocytogenes*, Gram (-) basiller, *Pseudomonas aeruginosa*
- **Kronik otit, sinüzit, mastoidit:** *Streptococcus pneumoniae*
- **Penetran kafa yaralanmaları:** Stafilokoklar

PATOGENEZ



KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Klinik bulgu ve semptomlar

Semptom/bulgular	Görülme sıklığı %
– Baş ağrısı	>90
– Ateş	>90
– Ense sertliği	>90
– Bilinç değişikliği	>85
– Kernig's	>50
– Brudzinski's	>50
– Kusma	35
– Nöbet geçirme	30
– Fokal bulgular	10-20
– Papil ödem	< 1

Bu 3 bulgu yoksa
%99 menenjit
değildir

KİBAS belirtileri

- İnflamasyona bağlı beyin ödemi
- Kusma, baş ağrısı, dalgınlık, bazen konvülsiyon, fokal nörolojik bulgular
-
- Gözde papil ödemi saptanabilir.
 - Papil ödemi varlığında subdural ampiyem, venöz sinüs trombozu, beyin absesi düşünülmelidir

Kafa içi basıncı azalmak için

- Yatak başını 30 derece yükseltilmesi, serebral perfüzyonu düzeltir, venöz dönüşü arttırır
- Hiperventilasyon uygulaması, vazokonstriksiyonla serebral kan akımını azaltır
- Mannitol kullanımı, hiperosmolarite ile beyin ödemi azaltır
- Steroitin ödem azaltıcı etkisi

Meninks irritasyon belirtileri

Meninks ve spinal sinirlerin arka köklerinin inflamasyonuna bağlı olarak hastalarda kas hipertonusu gelişir.

Ense sertliği

Brudzinski belirtisi

Kernig belirtisi

Konturlateral refleks

Tüfek tetiği pozisyonu

Patolojik refleks pozitifliği.....(Meningo-ensefalit ?)

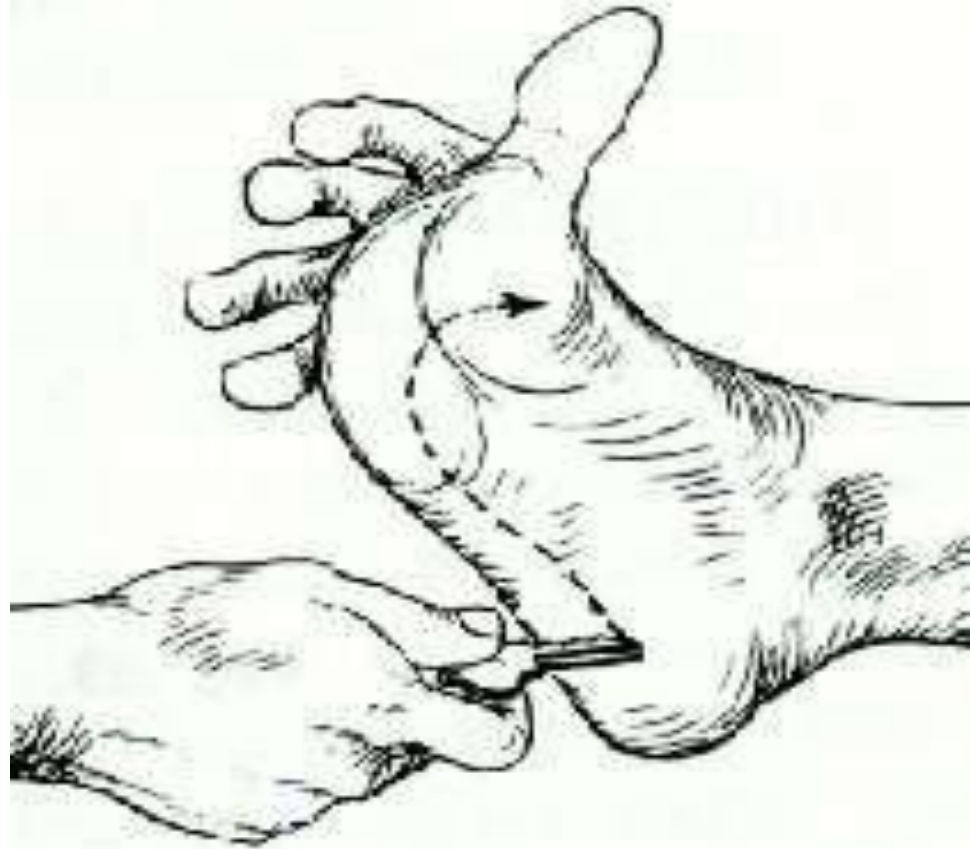
Ense sertliği ve Kernig



Brudzinski belirtisi



Babinski muayenesi

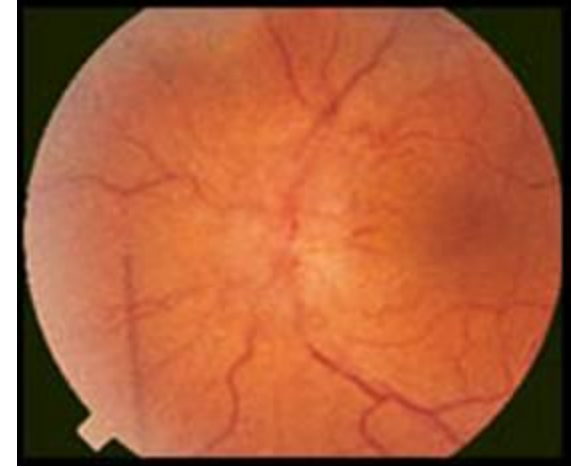


TANI

- Klinik bulgular + Laboratuvar tetkikleri
- En önemli laboratuvar tetkiki
 - BOS'un incelenmesidir.
- Menenjit düşünülen olguya kontrendikasyon yoksa **lomber ponksiyon** yapılmalıdır.

TANI

- LP öncesinde mutlaka göz dibi değerlendirmesi yapılmalıdır.
- LP öncesi ne zaman BT isteyelim?
 - Kafa içi basınç artışı belirtileri
 - Papil ödemi
 - Fokal nörolojik defisit
 - Bilinç bozukluğu
 - Immun yetmezlik



TANI

Rutin laboratuvar bulguları

- ☞ Bakteriyel menenjit: **Polimorfonükleer lökositoz.**
(12.000-20.000/mm³)
- ☞ Şiddetli kusma sonucu **hemokonsantrasyon** olabilir.
Sedimentasyon hızı artar.(Tbc menenjitte 100 mm/saat)
- ☞ İdrar incelemesi genellikle normaldir.**Febril albüminüri** olabilir.

BOS bulguları



Basınç: Yatarken 60-100mm-su, otururken 180-200mm-su
(Basınç en çok tüberküloz menenjitte artar)

Renk: Renksiz

Görünüm: Berrak

(Bakteriyel menenjitte görünüm bulanık, viral ve aseptik menenjitte berraktır. Tüberkülozda buzlu cam görünümü olabilir)

Hücre sayısı: BOS da normalde 0-10 hücre/mm³

Hücre tipi: Tamamı lenfosit

BOS bulguları

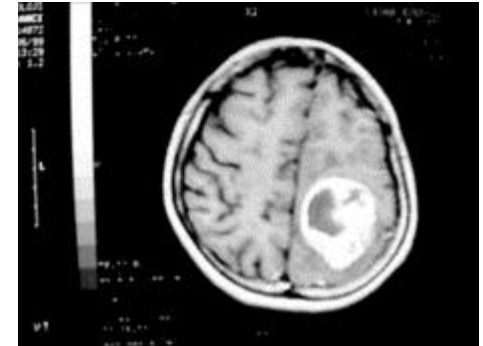
- **Biyokimyasal incelemede**
 - BOS proteini: 20-45mg/dl,
 - BOS şekeri: Eş zamanlı kan şekerinin 1/2-2/3
 - BOS klorürü: 120-130 mEq/L
 - BOS LDH: Serum LDH'sinin %10

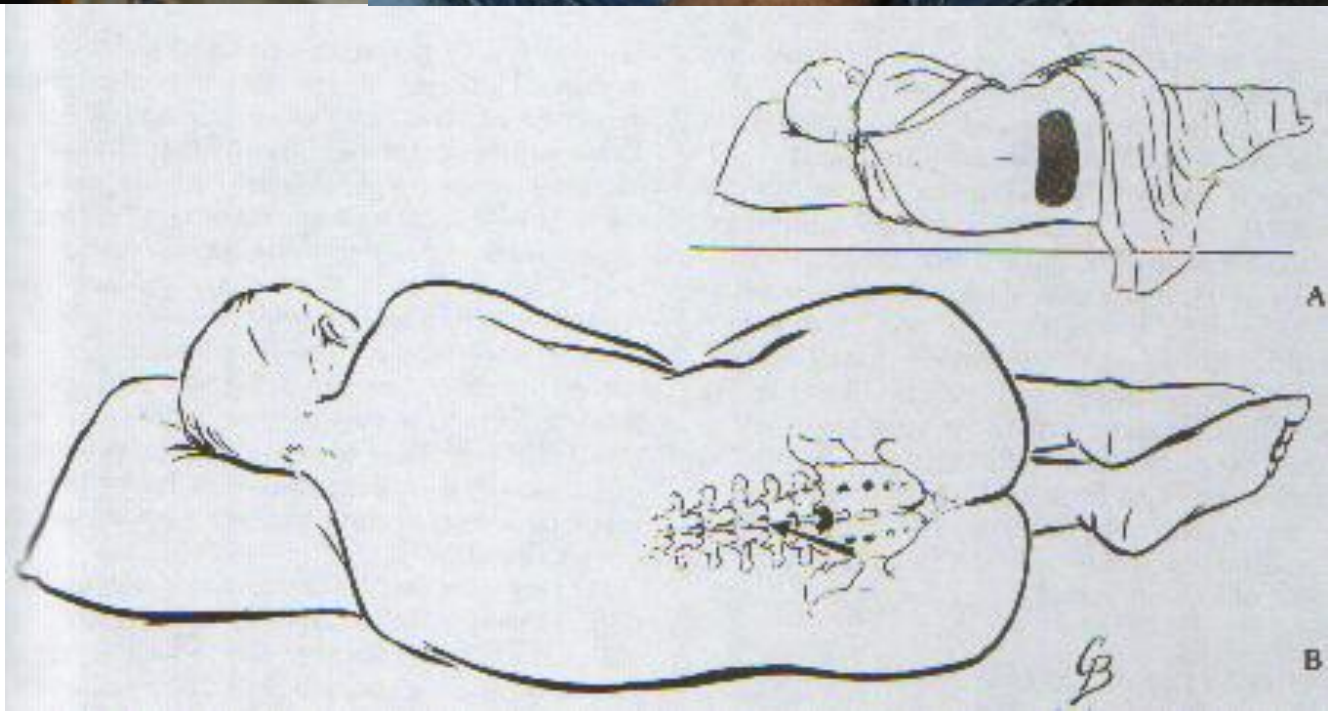
Lomber ponksiyon kontrendikasyonları

Papil ödem
Beyin yer kaplayan kitle
%5 herniasyon riski

Trombositopeni < 50.000/ mm³,
Koagülasyon bozukluğu
LP yapılacak bölgede infeksiyon
İleri derecede kalp yetmezliği
Skolyoz

Tedaviye başla



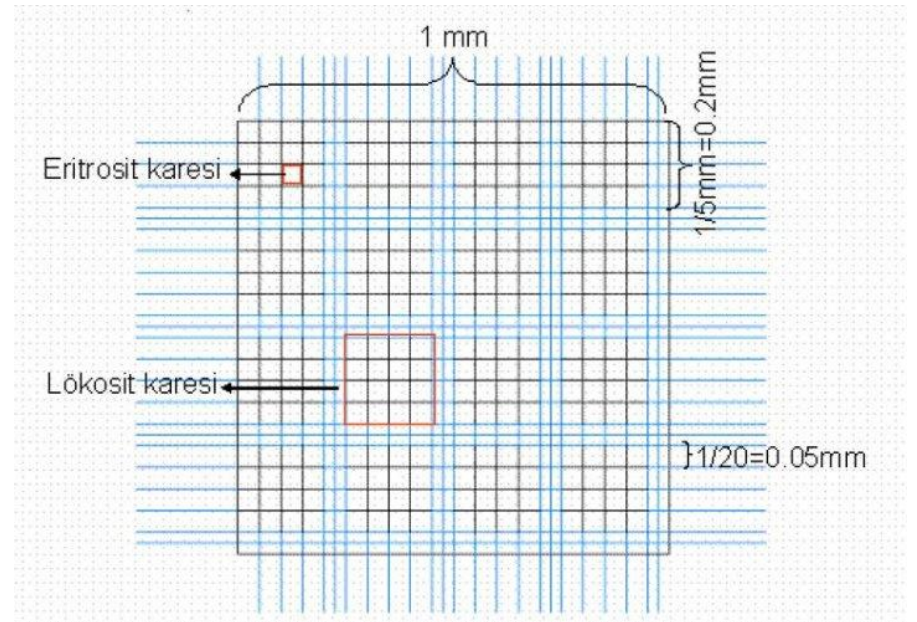


TANI

- BOS alındıktan sonra 3 tüpe ayrılır;
 - Direk bakı, hücre sayımı, hücre tipi
 - Biyokimyasal parametreler
 - Boyama, kültür ve moleküler tetkikler
 - Bir miktar BOS - 80 °C ?

TANI

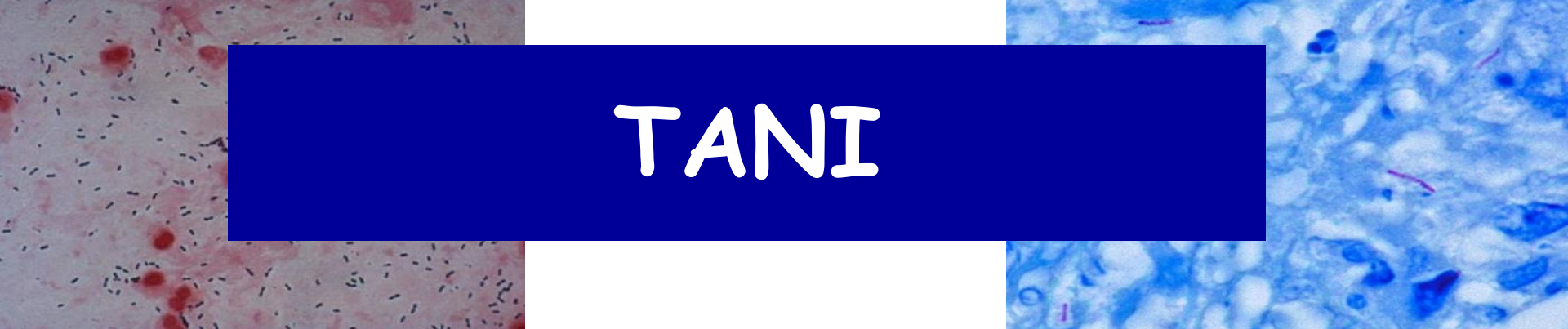
Direk bakı hücre sayımı, hücre tipi



TANI

Biyokimyasal parametreler

- BOS proteini: 20-45mg/dl,
- BOS şekeri: Eş zamanlı kan şekerinin 1/2-2/3
- BOS klorürü: 120-130 mEq/L
- BOS LDH: Serum LDH'sinin %10

The background of the slide features two microscopic images. On the left, a Gram stain smear shows numerous small, dark, rod-shaped bacteria against a light pink background. On the right, an ARB (Acid-Resistant Bacteria) stain smear shows blue-stained bacteria, including some with prominent, thick, pinkish-red capsules, against a light blue background. A large, solid blue rectangular box is positioned in the upper center of the slide, containing the word 'TANI' in white, bold, sans-serif capital letters.

TANI

Boyama, kültür ve moleküler tetkikler

– Yaymalar;

- Gram boyaması
 - Antibiyotik kullananlarda %40-60
 - Antibiyotik kullanmayanlarda (%60-90)
 - » Bakteri yoğunluğu
 - > 100.000 kob/ml ise %97 pozitif
 - < 100.000 kob/ml ise %25 pozitif
- ARB boyaması (%15-20 Tüberküloz olgularında)
- Çini mürekkep (%50-75 Kriptokok olgularında)



TANI

Boyama, kültür ve moleküler tetkikler

- BOS kültürü yapılmalı
 - BOS **ekimleri lomber ponksiyon sırasında** yapılmalı
 - BOS hipotonik olduğundan oda ısısında
 - Hücrelerin %30'u 1 saatte, %50 si 2 saatte yıkılır
 - BOS spesifik ve nonspesifik kültür vasatlarına ekilmeli
 - Bakteriyel menenjitli vakaların %80'inde BOS'da üreme olur.



TANI

Boyama, kültür ve moleküler tetkikler

– PCR

– Bakteriyel PCR

» **sensivitesi %100,**

Saravolatz LD.Clin Infect Dis 2003;36:40-45

» **Spesifitesi %98,**

» **negatif prediktif değer %100**

– Tüberküloz PCR

» **sensivitesi %60-90**

Chedore P.Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:913-9

» **Spesifitesi %99**

» **negatif prediktif değer %99.7**

» **Olgu sayısı çok az**

TANI

BOS parametreleri	Normal	Bakteriyel menenjit	Tüberküloz menenjit	Viral menenjit
Basınç	180 mmH ₂ O	200-500 mmH ₂ O	200-500 mmH ₂ O	Normal
Görünüm	Berrak	Bulanık	Normal/Opak	Berrak
Beyaz küre sayısı	0-10 / mm ³	>1000/mm ³	50-4000/mm ³	<300/mm ³
Hücre tipi	Lenfosit	PNL	Lenfosit	Lenfosit
Protein	15-45 mg/dl	100-500 mg/dl	100-500 mg/dl	Normal / hafif yüksek
Şeker	50-80 mg/dl	<40 mg/dl	<40 mg/dl	>40 mg/dl
BOS-serum glukoz	>%60	<%40	<%40	>%60
Gram boyama	---	%60-90'ında pozitif	---	---
EZN boyama	---	---	%20-80 ARB pozitif	---
Kültür pozitifliği	---	%70-85	%50-80	---
Fibrin ağı	---	---	++	---

KOMPLİKASYON

- Kafa içi basınç artımı,
- Uygunsuz ADH salgılanması,
- Kafa çiftlerinin tutulması
- Kalıcı sağırılık
- Beyin apsesi
- Hidrosefali: En sık tüberküloz menenjitte gözlenir.
- Subdural effüzyon
- Kalıcı Nörolojik Bozukluklar

Komplikasyon	Sayı	Yüzde
Beyin ödemi	33/285	11.5
Beyin absesi	15/279	5.4
Artrit	4/77	5.2
Paralizi	15/558	2.6
Sağırılık	10/507	1.9
Afazi	4/234	1.7
Diplopi	2/93	2.1
Kafa çifti tutulumu	50/649	7.7
Hidrocefali	28/434	6.4

Beyin absesinde ampirik antibiyotik tedavisi

- Beyin apseleri beyin dokusu içinde lokalize serebrit ile başlayan ardından kapsülle çevrilen süpüratif odaklardır.
- Nadir görülürler. En sık frontal ve temporal bölge tutulur.
- Komşu odak veya hematojen yayılım.
- Aerop ve anaerop bakteriler tarafından miks infeksiyonlar

Beyin absesinde ampirik antibiyotik tedavisi

- Cerrahi tedavi
- Ampirik antibiyotik tedavisi
 - Parenteral,
 - Penisilin/3. kuşak sefalosporinle (sefotaksim/seftriakson) + metranidazol
 - Etkenin stafilokok olduğundan şüphelenilen durumlarda vankomisin
 - Uygun tedavi süresi 4-6 hafta

TEDAVİ

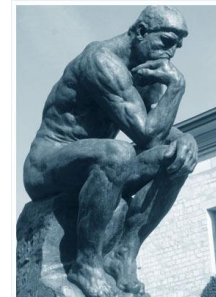
•Akut bakteriyel menenjit düşünülüyorsa:

Kafa içi basınç normal ise;

- LP yapın
- Hemen **seftriakson** 2 gr IV uygulayın
- 30 dakikayı geçecekse LP'den önce antibiyotik
- Kortikosteroid endikasyonu var mı ?

Kafa içi basınç yüksek ise;

- LP yapımını erteleyin.
- Hemen **seftriakson** IV uygulayın.
 - Baş 30° kaldırın.
 - Destek tedavi uygulayın



Akut bakteriyel menenjitte steroid kullanımı

- 24 çalışmada 4041 menenjit olgusunda steroid kullanımı;
- Altgrup analizinde
 - *Haemophilus influenzae* menenjitinde ciddi işitme kaybını azaltıyor
 - *Streptococcus pneumoniae* menenjitinde mortaliteyi azaltıyor.

Akut bakteriyel menenjitte steroid kullanımı

- Steroid işitme kaybını ve nörolojik sekelleri azaltıyor, fakat mortalite üzerine etkili değil
- Veriler yüksek gelirli ülkelerde, menenjitte steroid kullanımını desteklemektedir.
- Düşük gelirli ülkelerde faydası olmadığını göstermektedir.
- Antibiyotikle birlikte veya antibiyotik dozundan hemen önce başlanmak üzere 6 saatte bir 0.15 mg/kg deksametazon 2-4 gün süreyle uygulanabilir

Antibiyotiklerin BOS'a Geçişi

Antibiyotik	Normal meninksler	Menenjit
Penisilin-G	Az	Orta-İyi
Ampisilin	Az	Orta-İyi
Sefalotin	Az	Az--Orta
Sefazolin	Az	Orta-İyi
Sefotaksim	İyi	İyi
Seftriakson	İyi	İyi
Seftazidim	İyi	İyi
Gentamikasin	Az	Orta
Amikasin	-	Az
Kloramfenikol	İyi	İyi
Klindamisin	Az	Orta
Metranidazol	İyi	İyi
Trimetoprim	İyi	İyi
Sulfonamidler	İyi-Orta	İyi
Rifampisin	Orta	İyi
Vankomisin	Az	İyi

Ampirik Tedavi

- Uygun tedaviye rağmen mortalite %15-25
- Erişkinde etken identifiye edilinceye kadar ampirik tedaviye başlanır

Seftriakson
Sefotaksim

Ampisilin ekle
(>50 yaş)
L. monocytogenes

Vankomisin ekle
(Dirençli pnömokok?)

Akut bakteriyel menenjitte spesifik antibiyotik tedavisi

Bacteria, Susceptibility	Days ^a	First Line	Alternative
<i>S pneumoniae</i>	10-14		
PCN MIC <0.1		PCN G 4 mU q4h or ampicillin 2g q4h	Ceftriaxone, cefotaxime, or chloramphenicol
PCN MIC 0.1-1.0		Ceftriaxone 2g q12h or cefotaxime 2g q4h	Cefepime or meropenem
PCN MIC ≥2.0		Vancomycin 1g q12h plus ceftriaxone or cefotaxime	Fluoroquinolone
Ceftriaxone or cefotaxime MIC ≥1.0		Vancomycin + ceftriaxone or cefotaxime	Fluoroquinolone
<i>N meningitidis</i>	7		
PCN MIC <0.1		PCN G or ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, or chloramphenicol
PCN MIC 0.1-1.0		Ceftriaxone or cefotaxime	Chloramphenicol, fluoroquinolone, or meropenem
<i>L monocytogenes</i>	≥21	Ampicillin or PCN G ^b	TMP-SMX ^c or meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21	Ampicillin or PCN G ^b	Ceftriaxone or cefotaxime
<i>Escherichia coli</i>	21	Ceftriaxone or cefotaxime	Aztreonam, TMP-SMX, fluoroquinolone, ampicillin, or meropenem
<i>P aeruginosa</i>	21	Cefepime 2g q8h or ceftazidime 2g q8h	Aztreonam, ciprofloxacin, or meropenem

Streptococcus pneumoniae duyarlılık paterni (Eski ve 2008 CLSI kriterlerine göre)

Duyarlılık kategorisi MİK µg/ml			
Standart	Duyarlı	Orta dirençli	Dirençli
Eski (Tüm klinik durumlar ve penisilin uygulama yolları için)	≤0.06	0.12-1	≥2
2008 (Klinik durum ve penisilin uygulamalarına göre)			
Menenjit, İV penisilin	≤0.06	-	≥0.12
Menenjit dışı, İV penisilin	≤2	4	≥8
Menenjit dışı, oral penisilin	≤0.06	0.12-1	≥2

◆ Bir suşun MİK değeri 1 µg/ml olduğunda yorum:

○ Penisilinin İV kullanılacağı olgu için:

- Menenjit dışı ise duyarlı
- Menenjit ise dirençli

○ Oral kullanım için orta derecede duyarlı rapor edilmelidir

Streptococcus pneumoniae

penisilin direnci

- Dünyada
 - Penisilin direnci %2-50 arasında
- Ülkemizde (2001-2008 arası)
 - Yüksek düzey penisilin direnci %2-11.5

İnvaziv pnömokok isolatlarında penisilin duyarlılığı

		Duyarlı	ODD	Dirençli
Parenteral penisilin (menenjit)	MİK değeri	<0.06 µg/ml	(-)	>0.12 µg/ml
	%	% 65.5	(-)	% 34.5
Parenteral penisilin (menenjit dışı)	MİK değeri	<2 µg/ml	4 µg/ml	>8 µg/ml
	%	% 98.3	%1.7	(-)
Penisilin (Oral penisilin V)	MİK değeri	<0.06 µg/ml	0.12-1.0 µg/ml	>2 µg/ml
	%	% 65.5	28 %	% 6.6

2358 invaziv pnömokok izolatı
16 laboratuvar çalışması (>2000 yılı)
Kümülatif sonuçlar

Erdem H. J Chemother 2008;20:697-701

Streptococcus pneumoniae menenjitinde ampirik tedavi ne olmalı?

- Klasik tedavi
 - Seftriakson, sefotaksim
 - Alternatif meropenem
- Ülkemizde
 - *S.pneumoniae* penisilin direnci %34.5
 - Seftriakson-sefotaksim direnci %2
 - Tedavi Vankomisin +Seftriakson veya sefotaksim mi olmalı?

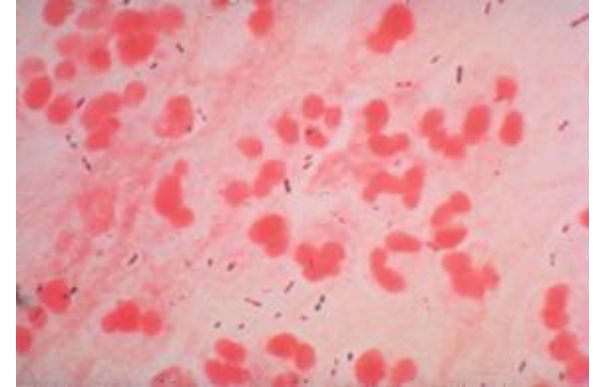
Tedavi süresi

Ortalama 10-14 gündür.

- | | |
|-----------------------------|-----------|
| • <i>S. pneumoniae</i> | 10-14 gün |
| • <i>H. influenza</i> | 7-10 gün |
| • <i>N. meningitidis</i> | 5-7 gün |
| • Grup B streptokok | 10-14 gün |
| • <i>L. monositogene</i> | 21 gün |
| • Gram (-) enterik basiller | 21 gün |
| • Enterokoklar | 14-21 gün |

DESTEK TEDAVİ

- Uygun oksijenasyon,
- Hipoglisemi ve hiponatreminin önlenmesi,
- Antikonvülzan tedavi,
- İntrakraniyal basıncın düşürülmesi
- Deksametazon tedavisi tartışmalıdır.
 - *S. pneumoniae* menenjitinde
 - Antibiyotikle birlikte veya antibiyotik dozundan hemen önce başlanmak üzere her 6 saatte bir 0.15 mg/kg deksametazon 2-4 gün süreyle uygulanabilir.



Korunma

- Aşı
- Kemoprofilaksi

Kemoproflaksi

- H.influenzae tip b
- N.meningitidis
 - 6 yaş altındaki kardeşlere,
 - Hastalığın görüldüğü aile fertlerine
 - Gündüz bakım evinde bulunanlara
 - Hastaların oral salgıları ile temas eden sağlık personeli

N.meningitidis

- Rifampisin 10 mg/kg/gün, 2 gün
- Seftriakson IM (gebelerde) 250 mg (çocuklarda 125 mg) tek doz,
- Siprofloksasin 500-750 mg, oral, tek doz.
- Aşı

H. influenzae

- Rifampisin 20 mg/kg/gün, 4 gün.
- Aşı

S.pneumoniae

- Profilaksiye gerek yok.
- Riskli kişilere aşı ve antibiyotik.

REKÜRREN MENENJİTLER

En sık rekürren menenjite neden olan mikroorganizma *S. pneumoniae*'dir.

Rekürren menenjit özellikle meninksler dış ortam ile ilişkili ise sık görülür.

Tüberküloz menenjit

Tüberküloz menenjit

- Klinik tablo doktora beni ayırıcı tanına al demektedir.
- Semptomlar sıklıkla kroniktir ve haftalar ile aylar arasında değişir
- Beynin bazal kısmını tutar, en sık 6. kafa çifti etkilenir
- Vasküler değişiklikler; iskemi----infarktlar
- Hidrosefali gelişebilir.
- BOS: lenfosit artışı pleosistoz, protein artar, glukoz azalır, fibria ağı(+), ARB, kültür

Tedavi

- Birinci seçenek ilaçlar: izoniasid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisindir.
- 2 ay dörtlü kombinasyon (izoniasid, rifampisin, pirazinamid, etambutol veya streptomisin)

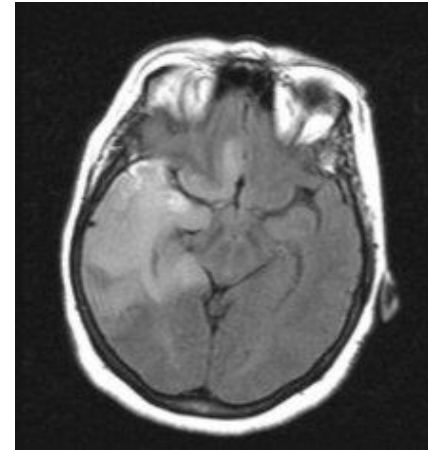
İdame: ikili kombinasyon (izoniasid, rifampisin) ile 12 aya tamamlanması önerilmektedir.

Tedavi

- Kortikosteroid tedavisinin olası endikasyonları
 - intrakraniyal basınç artışı,
 - beyin ödemi, ,
 - fokal nörolojik bozukluklar,
 - hidrosefali,
 - infarktlar,
 - spinal blok
- Erişkinlerde prednizolon 60 mg/gün, 4-6 hafta
- Hidrosefali gelişen bazı olgularda ventriküloperitoneal shunt operasyonu önerilmektedir.

AKUT VIRAL MENENJITLER

- Akut viral menenjit olgularının % 80-85'inden **enterovirüsler** (Echo ve coxsackie virüsler) sorumlu
- HSV ensefalit HSV 1 ve 2 ile oluşabilir.
 - BOS: Lenfositik pleositoz, protein hafif artar, HSV-DNA (+), BT temporal kontrastlanma, EEG bulguları
 - Asiklovir 14-21 gün, 8 saat arayla 10 mg/kg, IV
 - **Mortalite %80-----%20 'e düşmektedir.**





İlginize teşekkür ederim