



TEORİK EĞİTİM:
12-15 Şubat 2018
Mercure Hotel Topkapı İstanbul

MİKROBİYOLOJİ PRATİĞİ:
16 Şubat 2018,
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

KRONİK MENENJİTLERE YAKLAŞIM

Prof. Dr. Necla TÜLEK

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

13 Şubat 2018, İstanbul

Öğrenim Hedefleri

- Kronik menenjit tanımı
- Sık görülen etkenler
- Klinik yaklaşım
- Laboratuvar yaklaşımı
- Ayırıcı tanı
- Tedavi yönetimi

Kronik Menenjit

TANIM

- Semptom süresi bir aydan fazla
- BOS'ta meningeal inflamasyon bulguları ile karakterize menenjit

Subakut/Kronik menenjit

- Birkaç hafta veya ay içinde gelişir
- Baş ağrısı, ateş, ense sertliği, bilinçte değişme belirtileri
- Fokal nörolojik bulgular daha sık
- Spesifik tedavi gerektirir
- Etkene yönelik tanısı zordur

Kronik Menenjit Nedenleri

İnfeksiyöz

- Bakteriler
- Virüsler
- Funguslar
- Parazitler

İnflamatuvar

- Sarkoidoz
- SLE
- Wegener
- Behçet Hastalığı
- Fabry hastalığı
- SSS vaskülitleri
- Vogt-Koyanagi Harada hastalığı

Malign

- Diffuz gliomatoz
- Metastazlar
- Lenfamatöz menenjit
- Lösemiler
- (AML)
- karsinamatöz

Diğer nedenler

- Kimyasal ya da ilaçla indüklenen menenjit
- İdiopatik

Beyin Cerrahi Ameliyatları Sonrası

Infekte BOS şantı

Infekte protez materyali

Kronik Menenjit İnfeksiyöz Etkenler

Bakteriler

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Brucella spp*
- *Treponema pallidum*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Tropheryma whipplei*
- *Actinomyces*
- *Nocardia*
- *Mycoplasma*
- *Leptospira*
- Kısmen tedavi edilmiş menenjit

Parazitler

- *Acanthamoeba*
- *Taenia solium* (sistiserkoz)
- *Angiostrongylus cantonensis*
- Afrika triponamasomiyazi

Mantarlar

- *Cryptococcus neoformans*
- *Coccidioides spp*
- *Histoplasma*
- *Candida spp*
- *Sporothrix*
- *Blastomyces*
- *Aspergillus spp*
- Diğer küfler

Virüsler

- Echovirus (meningoensefalit)
- Human immunodeficiency virus
- Cytomegalovirus, EBV, HSV, VZV
- HTLV I ve II
- Cache Valley virus

Tekrarlayan Menenjitler

- Bakteriyel
 - Farklı mikroorganizma ile en az iki atak
 - Aynı mikroorganizma ile tedavi tamamlandıktan en az üç hafta sonra atak

Beyin cerrahi operasyonları, yabancı sisim, koklear implant, BOS kaçağı, intratekal tedavi , epidermal kist....
- Viral
- HIV
- Mollaret sendromu

Sifilis - Vaka Sayısı, Morbidite ve Mortalite Hızlarının Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (Yüzbinde)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı
2006	507	0,73	0	0
2007	358	0,51	0	0
2008	450	0,63	1	0,0014
2009	682	0,95	0	0
2010	458	0,63	0	0
2011	383	0,52	0	0
2012	281	0,37	1	0,0013
2013	346	0,45	1	0,0013
2014	448	0,58	0	0
2015	502	0,65	0	0

Klinik Bulgular

Erken bulgular

- Baş ağrısı, bulantı, bellekte zayıflama
- Hidrosefali gelişmişse demans

Geç bulgular

- Görmede azalma, çift görme, kraniyal sinir paralizileri
- Kusma, konfüzyon, hareketlerde düzensizlik, dışkılama bozuklukları

Tanı Yaklaşımı Oluşturmak Gerekli

- Öykü
- İmmün durumu
- Altta yatan hastalıklar, kullanılan ilaçlar
- Yaşam tarzı
- Fizik inceleme
- Olası etken(ler)e yönelik testler

Öyküde Önemli Noktalar

Klinik öykü yanında

- Yaşadığı yer
- Seyahat öyküsü
- Meslek
- Hobiler
- Aile öyküsü
- Riskli cinsel temas
- IV ilaç kullanımı
- Diğer riskli temaslar
- Yaş
- Altta yatan hastalıklar, kullanılan ilaçlar
- Aşılanma öyküsü
- Sistemlerin gözden geçirilmesi

Fizik İnceleme

- **Normal olabilir**
- **Genel inceleme; ateş, bilinç, meninks irritasyon bulguları**
- **En sık nörolojik bulgular**
 - Yakın ve uzak bellek bozuklukları
 - Konfüzyon, apati
 - Papil ödemi
 - Kraniyal sinir paralizi, özellikle 6. sinir, işitme kaybı
 - Beyin sapında kompresyon varsa
 - Üst motor nöron bulguları, derin tendon reflekslerinde artma, pozitif Babinski bulgusu, Cheyne-Stokes soluunmu
 - İstirahat tremoru, rijidite, mental yavaşlama
- **Deri lezyonları:** Sarkoidoz, kriptokok, sporotrikoz, coccidioidomycosis, blastomycosis gibi.
 - Vitiligo ve poliosis; Vogt-Koyanagi-Harada sendromu.
 - Lenfadenopati; sarkoidoz, lenfoma, hematojen yayılmış Tbc, histoplazmoz.
- **Göz dibi incelemesi;** Behçet sendromu, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, sarkoidoz, tbc, koksidiomikoz veya kriptokokoz.
 - Argyll Robertson pupili; nörosifiliz
- **Akciğer bulguları**

Ayırıcı Tanı

- İnfeksiyöz ?
- Noninfeksiyöz ?

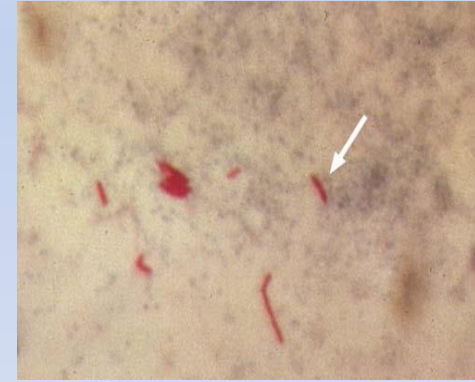
Tanıda İpuçları

Bulgu	Olası etken-hastalık
PPD pozitifliği	Tüberküloz
ABD, Meksika seyahat	Koksidiodomikoz
Kraniyal görüntüleme hipotalamik, optik, hipofiz lezyonları	Sarkoidoz
Üveit/iris	Sarkoidoz, Behçet, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu
Radikülopati/kraniyal sinir paralizi	Lyme hst
Süt-süt ürünleri, veteriner, hayvan bakıcılığı	Bruselloz
Periferal 7. sinir paralizi	Sarkoidoz
Tekrarlayan genital ve oral ülserler	Behçet hastalığı
İmmunosuprese durum	Kriptokok, tüberküloz, toksoplazmoz, endemik mikoz
BOS'ta nötrofilik pleositoz	Nokardiyoz, Aktinomikoz, Aspergillus, SLE, kimyasal ya da ilaçla indüklenen menenjit
BOS'ta eozinofilik pleositoz	Lenfoma, sistiserkoz, şistozomiyaz, Angiostrongylus, koksidiodomikoz

Kronik Menenjit Laboratuvar Testleri

BOS inceleme

- Hücre sayımı (ayırımı eozinofil dahil),
- Glukoz, protein
 - Glukoz ↓; Fungal ve mikobakteri menenjitlerinde (Sifilizde normal)
 - Glukoz ↓;protein N , hücre sayımı N; karsinamatöz menenjit
- Çini mürekkebi boyama, AARB
- Fungal kültür, Brucella, tüberküloz, enterovirus, diğer bakteri kültürleri
- Sitopatolojik inceleme
- VDRL, Kriptokok antijen testi, çini mürekkebi
- *Histoplasma* antigen, *Coccidioides* CF testi
- *Aspergillus* galaktomannan antijen
- Brusella aglütinasyonu, diğer antikor testleri
- PCR; Tüberküloz, Whipple hastalığı, enterovirus, toksoplazmoz,HIV
- Akış sitometrisi



Kronik Menenjitte Diğer Laboratuvar Testleri

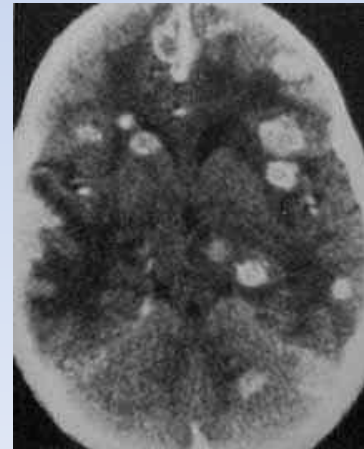
- Tam kan, ESH, prokalsitonin, CRP
- Serolojik testler:
 - VDRL, HIV
 - Antikor testleri;
 - *Coccidioides*, *Histoplasma*,
 - *Toxoplasma*, *Brucella*, Lyme, Tularemi, Sistiserkoz, HTLV
- İdrarda histoplazma antijen testleri
- PPD, IGRA
- Serum, BOS 1-3 β -glukan
- Meninks ya da kortikal biyopsi (histopatoloji, kültür)
- Kemik iliği aspirasyon, biyopsi
- Otoantikorlar

Kronik Menenjit Görüntüleme

Akciğer grafisi!

MRG tercih

- Kitle, hidrocefali,
- İntrakraniyal ödem, basınç artışı (optik kılıfta genişleme)
- Parameningeal odak; sinüzit, otit
- Granülom; tüberküloz, kriptokok, histoplazmoz
- Apse; nokardiyoz, blastomikoz
- Tümörler



Komplikasyonlar

- Hidrosefali
- Dural sinüs trombozu
- Abse
- Kraniyal sinir paralizileri
- Beyin sapı kompresyonu
- Radikulopati
- Kord kompresyonu: Pott's Disease
- Bilişsel bozukluk

Olgu-1

- 26 Y, K, Suriye’li, 4 yıldır Türkiye’de yaşıyor
- İki ay önce başlayan baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, son bir aydır gece terlemesi
- Bir ay önce alt ekstremitelerde parestezi
- F.M: Hafif spastik paraparezi
- Nöroloji Kliniğine yatırılmış
- Tam kan sayımı, ALT,AST ve diğer biyokimya test sonuçları: N
- ESH: 60 mm/saat



Kontrastlı T1 weighted MRG

- Lomber ponksiyon:
- Basınç 280 mm H₂O
- Berrak
- Hücre: 10 lenfosit/ mm³;
- BOS glukoz 50 mg/dl (EKŞ: 90 mg/dl)
- Protein: 57 mg/dl
- Gram boyama: Mikroorganizma görülmedi
- ARB: Negatif



Olgu-1

Laboratuvar
Sonuçları
BOS

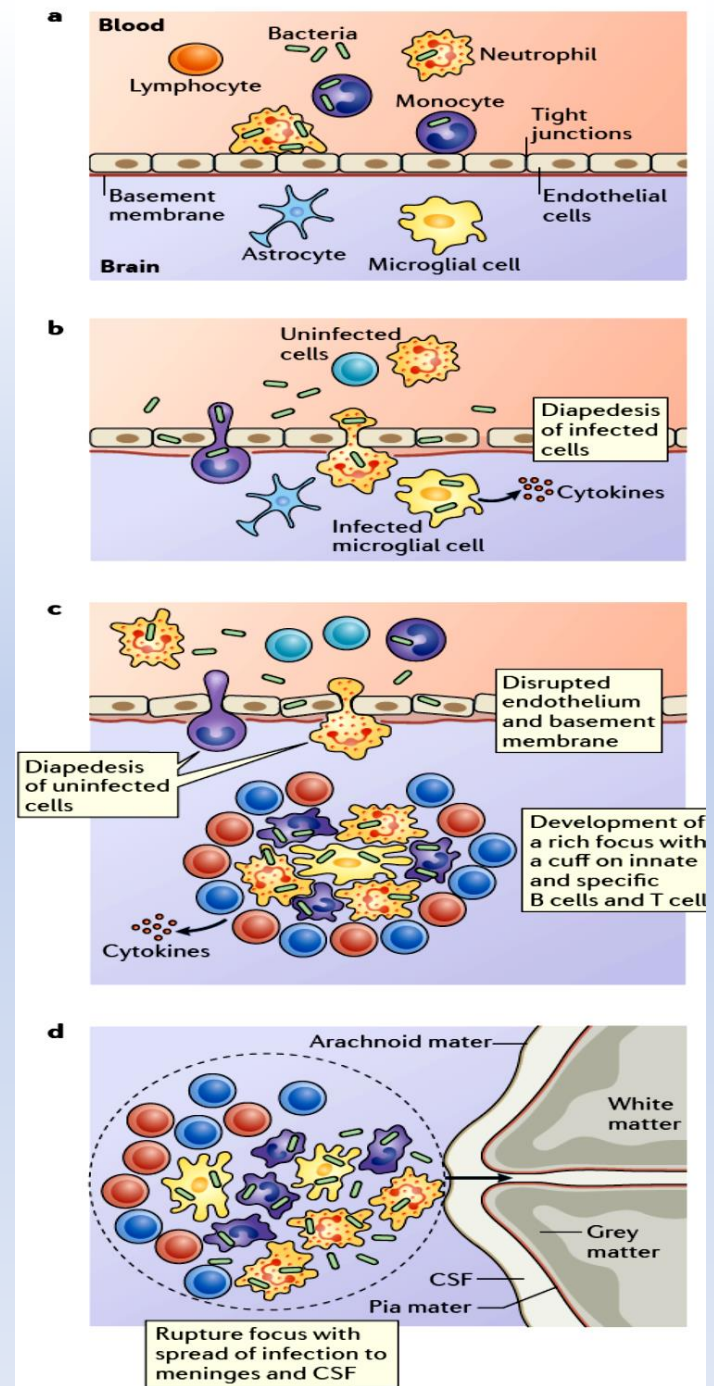
- Bakteri-fungal kültür: Üreme yok
- VDRL: Negatif
- HIV :N
- Toxoplazma IgG ve IgM: Negatif
- Sistiserkoz ak:N
- Kist hidatik ak:N
- Sitoloji:N
- Kriptokok antijen:N
- TBC PCR:N



Tüberküloz Menenjit

- Tahmini yıllık 100 000 olgu
 - <5 yaş altında daha fazla
- Ekstrapulmoner tüberkülozların %6'sı
- Tüberküloz olgularında %0,9
- BCG aşısı korunmada % 73 etkili
- HIV ko-infeksiyonunda daha fazla
 - Mortalite daha fazla
 - Dirençli tüberkülozda mortalite %100

Tüberküloz Meningitide Patogeneze



Clin. Invest. 126, 1093–1108 (2016)

Wilkinson et al. *Nature Rev Neurology*, 2017

Klinik Bulgular

- Nonspesifik semptomlar
- Ateş (%91), halsizlik, bitkinlik, iştahsızlık, kilo kaybı
- Miyalji, baş ağrısı (%96)
- İmmunokompetan kişilerde:
- Baş ağrısı, kusma (%81), meninks irritasyon bulguları (%91),fokal defisit, kraniyal sinir paralizileri, görme kaybı, kafa içi basınç artış bulguları
- Mental durumda bozulma (%72,3)
- Serebral damarlar etkilenebilir, spazm, infarkt
- CD4 hücre sayısı düşük HIV + hastalarda semptomlar daha az belirgin
 - Ateş, mental durumda değişme

Tüberküloz Menenjit

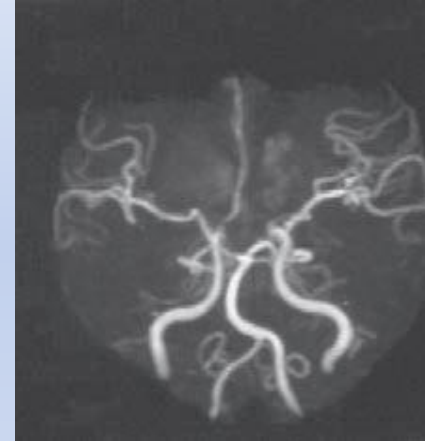
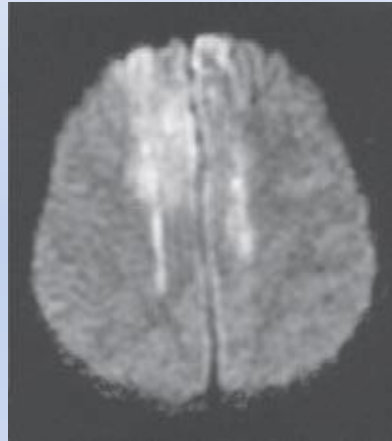
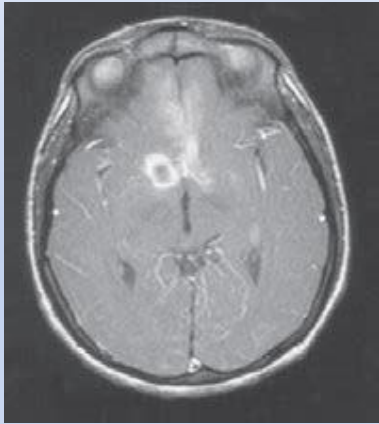
Evreler

- 1 – Düşük düzeyde ateş, halsizlik, hidrocefali
- 2 – Menenjitik faz/ meningismus, letarji, konfuzyon, kraniyal sinir paralizileri (6. sinir), hemiparezi (%10) (GCS:10-15)
- 3 – Paralitik faz- stupor, koma, nöbet, hemiparazi
 - (GCS $\leq$ 10)

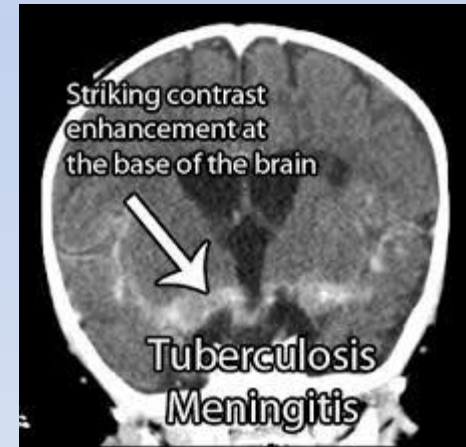
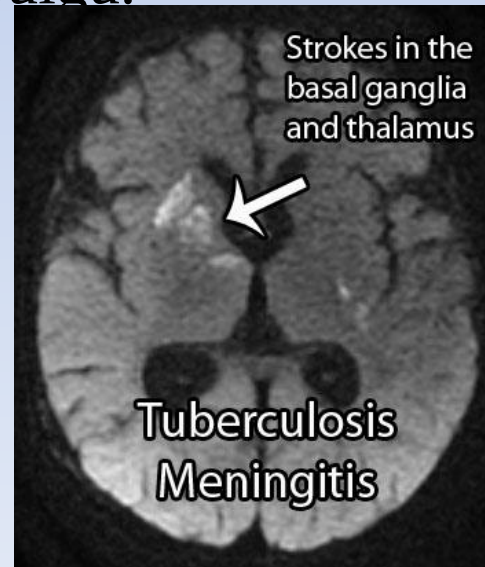
ADA?

ARB boyaması (%15-20 Tüberküloz olgularında)

Tüberküloz Menenjit



- Erken dönemde CT'de %30 N, MRG: %15 N
- Bazal tutulum önemli ama duyarlılığı düşük
 - HIV ko-infekte olanlarda daha az görülür
- İnfarkt ve hidrosetali: Nonspesifik
- Spinal cord tutulumu %50
- Akciğer grafisinde %50 bulgu.



Tanı

- BOS: lenfosit artışlı pleositoz, protein artar, glukoz azalır, fibrin ağı(+)
- Lenfositten nötrofil döminansı olabilir
- (HIV+lerde)
- Ziehl–Neelsen boyama (%10-20)
- Kültür(sıvı besi yerinde daha kısa) ~%50
- Moleküler testler
- GeneXpert MTB/ RIF (ikinci kuşak %95 duyarlılıkta, DSÖ öneriyor)
- Lipoarabinomannan (lateral flow assay) duyarlılık?
- IFN- γ salınım testi (BOS) (%77-78 duyarlılık, %61-88 özgüllük)
- Adenozin de aminaz (1-4 U; duyarlık %93, özgüllük<%80),
 - ADA>8 U duyarlık <%59, özgüllük>%96
- Akciğer grafisi %50 normal

Thwaites <i>et al</i>	Vietnam, erişkinler	Tbc menenjit-bakteri menenjit	Yaş <36 yıl • Kan lökosit <15000/mm3 • Semptomlar ≥6 g • BOS lökosit <750/mm3 • BOS nötrofili <% 90
Youssef <i>et al.</i>	Çocuk ve erişkin	Tbc menenjit-bakteri menenjit	Semptomlar >5 g • BOS lökosit <1000/mm3 BOS lenfosit>%30 • Berrak BOS • BOS protein >100 mg/l
Hristea <i>et al.</i>	Türkiye, erişkinler	Tbc menenjit-viral menenjit	Semptomlar ≥5 gün MRC grade II veya III BOS/kan glukoz <0.5 BOS protein >100 mg/dl
Vibha <i>et al.</i>	Hindistan, erişkin	Tbc menenjit-bakteri menenjit	Kırsal kesimde yaşama • Semptomlar ≥6 gün • Kranial sinir palsi , Hemipleji • Berrak BOS , • BOS nötrofili <%75
Dendane <i>et al.</i>	Fas-erişkin	Tbc menenjit-bakteri menenjit	Kadın, • Semptomlar ≥10 g • Fokal nörolojik defisit • kan lökosit <15000/mm3 • Plazma sodyum <130 mmol/l • BOS lökosit <400/mm3
Jipa et al	Hindistan-erişkin		Semptomlar>5 g BOS/kan glukoz <0.5 MRC grade II veya III BOS protein >100 mg/l

Skorlama Sistemleri-Ortak Özellikler

- Klinik bulgular
 - > 5 gün
- BOS: hücre<1000 (lenfosit ağırlıklı)
- Protein>100 mg/dl
- BOS Glukoz/Serum Glukoz<0,5

Tüberküloz Menenjit Tedavisi

- Erken tedavi önemli
- Çoğu kez ampirik
- 2 ay dörtlü kombinasyon
 - (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol veya streptomisin)
- İdame: ikili kombinasyon
 - (izoniazid, rifampisin) ile 12 aya tamamlanması önerilmektedir.

Tedavi Yaklaşımı

Tüberküloz tedavisi

- Endemik bölge
- Tüberkülozlu hasta ile temas
- Daha önce PPD pozitifliği
- Açıklanamayan yüksek ateş ve bilinç bulanıklığı

Tüberküloz Menenjit; İlk Tercih İlaçlar

İlaç	DSÖ önerisi- erişkin	Süre	BOS'a geçiş	Yan etki
Rifampisin	10 mg/kg (8–12 mg/kg); max. 600 mg	12 ay	%10-20	Hepatotoksisite, turuncu idrar, ilaç etkileşimi
Isoniazid	5mg/kg (4–6 mg/kg); max. 300 mg	12 ay	%80-90	Hepatotoksisite, periferal nöropati, lupus-benzeri sendrom, konfüzyon,nöbet
Pyrazinamide	25 mg/kg (20–30 mg/kg)	İlk 2 ay	%90-100	Hepatotoksisite, arthralji, gut
Ethambutol	15 mg/kg (15–20 mg/kg)	İlk 2 ay	%20-30	Doz ilişkili retrobulbar nörit
Streptomycin*	15 mg/kg (12–18 mg/kg); max. 1 g	İlk 2 ay	%10-20	Nefrotoksisite, ototoksisite

Tüberküloz Menenjit-İkinci Seçenek İlaçlar

İlaç	BOS'a geçiş	Kullanım
Levofloksasin	%70-80	Tedavi süresince
Moksifloksasin	%70-80	Tedavi süresince
Amikasin	%10-20	Yoğun fazda
kanamisin	%10-20	Yoğun fazda
Kapreomisin	% bilinmiyor	Yoğun fazda
Ethionamid veya prothionamid	%80-90	Tedavi süresince
Sikloserin	%80-90	Tedavi süresince
Linezolid	%10-70	Tedavi süresince

Corticosteroids for managing tuberculous meningitis (Review)

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk*	Corresponding risk			
	Control	Corticosteroid			
Follow-up to 2 to 24 months					
Death		41 per 100			
Disabling neurological deficit		8 per 100			
Follow-up to 5 years					
Death		47 per 100			
Disabling neurological deficit		15 per 100			

Kortikosteroidler HIV- çocuk ve erişkinlerde dörtte bir oranında ilk 2 ay- 2 yıl içinde ölümü azaltıyor.

Beyin hasarı olanlarda nörolojik sekeller üzerine etkisi gösterilmemiş

			41 per 100 (37 to 53)	RR 0.86 (0.78 to 1.12)	244 (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ moderate
Disabling neurological deficit	15 per 100	14 per 100 (7 to 25)		RR 0.91 (0.49 to 1.69)	244 (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ ^{10,11,12} very low

Kortikosteroidler HIV- çocuk ve erişkinlerde dördte bir oranında ilk 2 ay- 2 yıl içinde ölümü azaltıyor.

Beyin hasarı olanlarda nörolojik sekeller üzerine etkisi gösterilmemiş

*The assumed risk is from the median control group risk across studies. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; TB: tuberculosis.

Prasad K, Singh MB, Ryan H.

Corticosteroids for managing tuberculous meningitis.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD002244.

DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub4.

Tüberküloz Menenjit-Yardımcı Tedaviler

- Kortikosteroid
 - intrakraniyal basınç artışı,
 - beyin ödemi,
 - fokal nörolojik bozukluklar,
 - hidrosefali,
 - infarktlar,
 - spinal blok gelişmesini azaltır
- Erişkinlerde prednizolon 60 mg/gün,4-6 hafta
- **IRIS için dikkat ! HIV-'lerde de görülebilir**
- İnfarktlar için aspirin?
- Destek tedavi. Sıvı-elektrolit, perfüzyon, kafa içi basınç kontrolü
- Hidrosefali: Diüretik, tekrarlayan LP, gerekirse şant

Olgu-2

- 57 Y, E,
- Evinde bilinç bulanık bulunup getirilmiş.
- Nöroloji Kliniğinde
- Pseudobulbar etki
- Ağır demans
- “Frontal release” belirtileri
- Posterior tutulum myelopati
- Bir hafta sonra ailesi geliyor:
- Yıllar içinde ilerleyen demans ve sosyal yaşamdan çekilme.
- MRG: Genel atrofi
- BOS: Lökosit 10/mm³, protein 86 mg/dl, glukoz N.



Olgu-2

Laboratuar Test Sonuçları

- Gram boyama:N
- ARB: N
- Kriptokok antijen testi: N
- Bakteri, fungal kültür:N
- Mikobakteri kültürü:N
- Serumda: HIV:N
- ANA, ANCA, SSA/ SSB, N-Metil-D-Aspartik asit reseptör antikorları: N

Serum RPR: 1/64



- FTA-ABS, Treponema pallidum antikorları:
Reaktif
- BOS: VDRL : 1/16
- Tanı: Tersiyer nörosifiliz

Sifiliz SSS Tutulumu

- **Primer sifiliz:** Akut, subakut aseptik mernenjit
- **Sekonder sifiliz:**
 - Aseptik menenjit,
 - Kraniyal sinir paralizileri (VII, VIII), meningovasküler Sy (%25)
- **Geç Dönem**
- **Tersiyer sifiliz (%10)**
 - Menenjit, kraniyal sinir disfonksiyonu,
 - Meningovasküler Sy (inme, miyelit),
 - Parankimatöz Sy (genel parestezi, tabes dorsalis)

CDC:

Nöropsikiyatrik

Meningovasküler

Myelopatik

Nörosifiliz Semptomlar

- Kişilik değişimi %33
- Ataksi %28
- İnme: %23
- Oftalmik semptomlar:%17
 - Bulanık görme, fotofobi, görmede azalma:%17
- Üriner semptomlar: %17 (mesane inkontinan)s
- Ani ağrılar %10 (karın, larinks, abdomen)
- Baş ağrısı: %10
- İşitme kaybı: %10
- Nöbet: %7
- Reflekslerde azalma:%50
- Sensoriyal kayıp: %48
- Demans, mani, paranoya: %35
- Korioretinit, Argyll Robertson pupil %42, optik atrofi %7
- Kranial sinir tutulumu%36, Romber bulgusu: %24

Testler

- Nontreponamal: VDRL, RPR (duyarlılığı ileri evrede düşük), TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test) Titre verilmeli
- Treponamal:
 - FTA-ABS,
 - *T. pallidum* particle agglutination, TPHA, mikro hemagg,
 - ELISA, CIA IgG blot, TPPA
- Hızlı “point of care” testleri (rutinde önerilmez)
- BOS bulguları:
 - Hücre >5-10/mm³
 - Protein >40mg/dl
 - Glukoz:N
- BOS:VDRL (ekarte ettirmez)
- MRG:

Treponomal testler hastalık aktivitesi ve tedavi takibinde kullanılmaz

Tedavi

CDC:

- Kristalize penisilin G 18–24 MU/gün, 4 saatte bir veya sürekli: 10-14 gün
- Prokain penisilin 2400000 U/gün 10- 14 gün
- Benzatin penisilin: 2.4 milyon U IM/haftada bir, 3 hafta
- 6 ayda bir kontrol
- Alternatif seftriakson 2g/gün, 10-14 gün
- VDRL, 2 yıla kadar pozitif kalabilir
- Gerekirse tekrar tedavi
- HIV+ lerde 3,6, 9, 12,24 ayda kontrol

Olgu-3

- 19 Y, K, çiftçi
- Çift görme, sol gözde dışa bakmada sorun
- Baş ağrısı
- Üveit

Brusella agg: 1/640

BOS: 100 lökosit(%79 lenfosit),

Protein 55 mg/dl,

Glukoz: 40 mg (SKŞ: 100)

BOS: Brusella agg: 1/64



ELSEVIER


<http://intl.elsevierhealth.com/journals/ijid>

Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis

Meltem Arzu Yetkin^{a,*}, Cemal Bulut^a, Fatma Sebnem Erdinc^a, Behic Oral^a, Necla Tulek^b

Table 1 Main complaints and physical findings were compared between the patients with and without neurobrucellosis

	Patients with neurobrucellosis (N = 20)	Patients without neurobrucellosis (N = 285)	
Age	37.4 ± 13.73	44.2 ± 18.73	<i>p</i> > 0.05
Gender (M/F)	12/8	154/131	<i>p</i> > 0.05
Living in rural area	13	148	<i>p</i> > 0.05
Duration of complaints <1 month	11	90	<i>p</i> > 0.05
History of previous antibiotic usage	6	92	<i>p</i> > 0.05
Complaints			
Headache	14	88	<i>p</i> < 0.001
Fever	17	209	<i>p</i> > 0.05
Sweating	13	196	<i>p</i> > 0.05
Nausea and vomiting	6	30	<i>p</i> = 0.02
Weakness	15	202	<i>p</i> > 0.05
Physical findings			
Fever	13	198	<i>p</i> > 0.05
Laboratory findings			
Mean WBC count (×10 ⁹ /L)	6.920	6.983	<i>p</i> > 0.05
Mean CRP value (mg/dL)	4.72	4.77	<i>p</i> > 0.05

Table 3. Some of the laboratory findings and imaging findings of 20 patients with neurobrucellosis

No.	STA	Blood/CSF culture	CSF cell count $\times 10^6/L$	CSF protein level (mg/dL)	CSF/blood glucose level (mg/dL)	CSF Brucella agglutination titer	Imaging findings
1	1:1280		380	484	31/98	1:128	CT brain: normal; EMG: polyradiculopathy
2	1:640	+	30	135	44/127	1:16	CT brain: normal; MRI spine: C3–4 spondylodiscitis, EMG: generalized sensorimotor PNP
3	1:640		200	188	60/80	1:64	CT brain: normal
4	1:1280		70	246	38/121	1:128	CT brain: normal
5	1:640		ND				CT brain: hypoattenuation due to lacunar infarct at bilateral capsula externa and left centrum semiovale
6	1:320		820	125	40/95	1:8	MRI brain: ischemic changes at supratentorial white matter
7	1:2560	+	170	51	46/103	1:32	CT brain: normal
8	1:2560	(B, CSF)	30	68	100/225	1:32	CT brain: normal
9	1:1280	+	30	72	35/95	1:16	CT brain: normal
10	1:160	+	200	324	29/117	1:16	MRI brain: millimetric hyperintense lesions on left forceps minor
11	1:320		190	134	29/144	1:4	CT brain: normal
12	1:160		810	312	51/105	1:32	MRI brain: ischemic gliotic signal changes on left frontoparietal region
13	1:320		30	138	45/98	1:64	CT brain: normal
14	1:320		500	48	50/135	1:32	CT brain: normal
15	1:640	+	80	101	44/126	1:16	CT brain: normal
16	1:1280	(CSF)	ND				CT brain: normal, EMG: polyradiculopathy:
17	1:2560	+	150	76	50/98	1:4	CT brain: normal
18	1:2560	+	30	53	45/93	1:32	CT brain: normal
19	1:640	+	600	115	35/150	1:32	MRI brain: hyperintense lesion due to subdural hematoma in the left frontoparietal region
20	1:1280		70	118	23/118	1:128	MRI brain: leptomeningeal contrast involvement around prepontine region, cavernous sinuses

STA, standard tube agglutination test; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; EMG, electromyography; MRI, magnetic resonance imaging; ND, not done.

Olgu-4

- 56 Y, E, bahçıvan
- Alt ekstremitelerde güçsüzlük, uyuşma, çekilme
- İki ay önce belde ağrı ile başlamış
- Üç hafta önce ayakta karıncalanma başlamış, bacaklarda titreme oluyor.
- Yoğun alkol kullanımı var.
- F.M: Refleksler azalmış 4+/5, Batında hiperestezi
- Torasik ve servikal MRG:N

Olgu-4

Laboratuvar Bulguları

- BOS: Lökosit: $449/\text{mm}^3$
 - (lenfosit hakim)
- Protein; 73 mg/dl,
- Glukoz; N
- HSV 1-2 PCR,
- Varicella PCR;N
- Fungal kültür/boyama;N
- Rutin kültür ;N,
- Kriptokok Ag; N
- Batı Nil Virüsü IgM; N

- Serum Lyme antikor testi: P
- Western blot testte 6 IgG bandı pozitif
- (18, 23, 39, 41, 45, 58KDA)
- 3 IgM bandı (23, 39, 41 KDA) pozitif
- BOS Lyme PCR:N
- EMG; çoklu subakut lumbosakral poliradikülopati
- Doksisisiklin tedavisi, 2 ay sonra N bulgular.

Lyme Hastalığı

- Ateş, baş ağrısı, halsizlik, yaygın ağrı
- %10-15 SSS'ine yayılım
- Lenfositik menenjit
- Kraniyal nörit
- Radikülönörit
- Mononöropati multiplex
- Tedavi almayan hastalarda ensefalit, miyelit.

Lyme Tanı

- İki serolojik test
- ELISA, doğrulamada Western blot.
- Destekleyici BOS bulguları (lenfositik menenjit) ve pozitif antikor indeksi
- BOS PCR yeterli duyarlılıkta değil
- MRG; Nonspesifik olabilir beyin ve omurilikte kontrastlanma

Tedavi:

- Seftriakson
- Avrupa'da oral doksisiklin alternatif
- Tedavi süresi 4 hafta
- Uzun süreli tedavinin yararı yok.

Olgu 5

- 64 Y, E
- Hastaneye yatış nedeni: sık düşme, geçici çift görme, ilerleyen baş ağrısı (haftalardır)
- Öykü: Depresyon, nikotin bağımlısı
- Bir ay önce akciğerde fibronodüler görünüm
- Nörolojik muayene: trunkal ataksi, parmaklarda bilateral tremor
- MRG: Leptomeningeyal tutulum (serebellumda), noduler görünüm orta beyin ve inferior frontal loblarda.

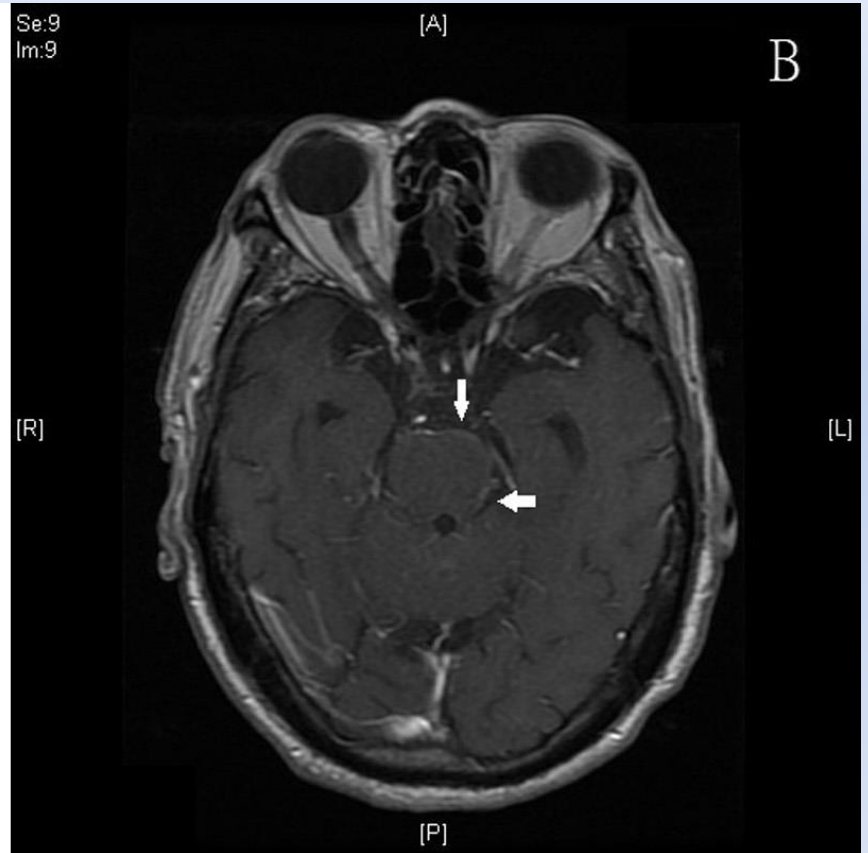
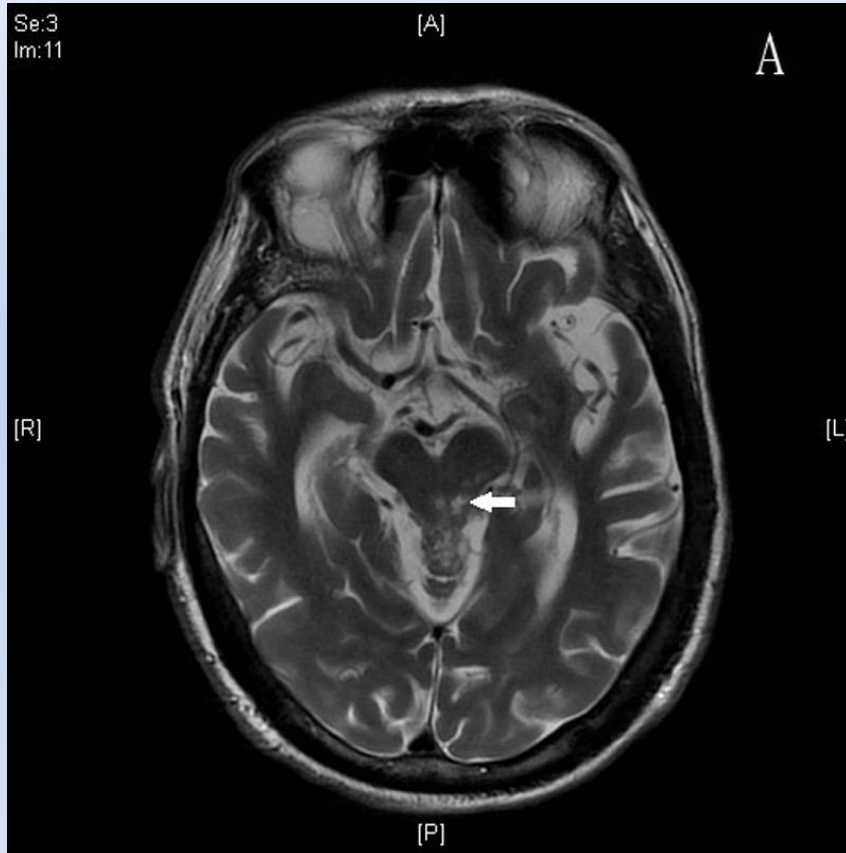
Olgu 5

Laboratuvar Bulguları

- BOS
 - Hücre $314/\text{mm}^3$ (%99 lenfosit)
 - $25/\text{mm}^3$ eritrosit
 - BOS glukozu: 30 mg/dl P
 - Protein: 84 mg/dl
- Serum Lyme ve quantiferon N
- BOS kültür ve Gram boyama:N



MRG: T2 weighted



Olgu 5

Laboratuvar Bulguları

- BOS kriptokok antijen testi :128.
- BOS fungal kültürde
- *Cryptococcus neoformans gattii*.

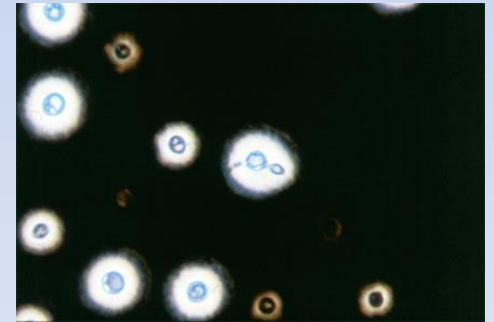


Kriptokok Menenjitisi

- En sık etken *C. neoformans neoformans*
- Toprak, kuş dışkıları ve bazı ağaç kabuklarında bulunur
- İnhalasyon yolu ile alınır
- Hematojen yolla SSS'ine ulaşır. Peri vasküler alan boyunca yayılır
- Psödokist veya sabun köpüğü gibi lezyonlar oluşturabilir
- İmmunokompromize kişilerde infeksiyon nedeni
- *C neoformans gatti* immunokompetanlarda insidansı artıyor
- Baş ağrısı % 75 , ateş % 50, bulantı-kusma% (50 %),
- Diplopi

Kriptokok Menenjitlerinde Tanı

- BOS açılış basıncı artmış
- Cryptococcal antigen lateral flow assay (CRAG LFA) pozitif
- CRAG LFA %100 duyarlı, %97 özgöl
- Çini mürekkebi ile boyama bazı olgularda
- Fazla miktarda BOS ile yapılan kültür
- MRG: leptomengeyal tutulum, hidrocefali, perivasküler alanda dilatasyon, Kriptokokla ilişkili kitle görünümü



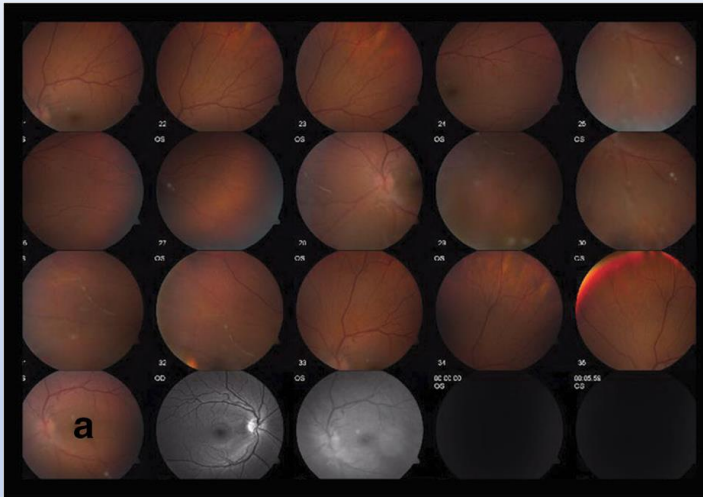
Kriptokok Menenjitisi Tedavisi

- Tedavide amfoterisin B (0,7-1 mg/kg/gün) ve flusitozin (100mg/kg/gün)IV: 14 gün
- Oral flukonazol 8-10 hafta 400 mg/gün
- İdame 200 mg/gün
- Profilaksi 100-200 mg/gün
- Tekrarlayan LP, kafa içi basınç artışı kontrolü

Olgu-6

- 23 Y, E
- Acil Servise 2 aylık baş ağrısı, son 3 gün sol gözde görme kaybı ile başvuru
- Gece terlemesi, boyun ağrısı, genel halsizlik, miyalji
- F. M. Sol gözde 20/70 görme kaybı, yüzün sol yanında duyu kaybı
- LP: BK: 7775 (%53 nötrofil), 1150 eritrosit
- Protein 795 mg/dl, glukoz 9 mg/dl
- MRG: Lateral ventrikül ön boynuzunda kontrast tutulumu
- Oftalmolojik muayene: virtreusta katopu, pamuk atığı görünüm ve inci taneleri dizilimi; Candida için spesifik
- Eroin bağımlısı

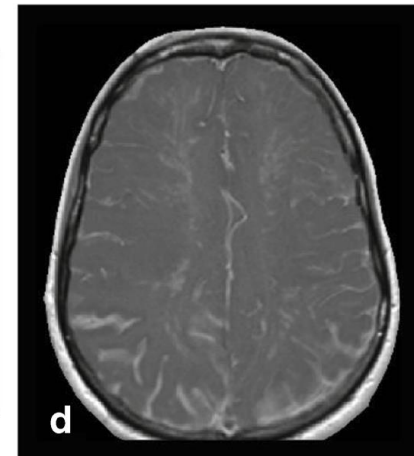
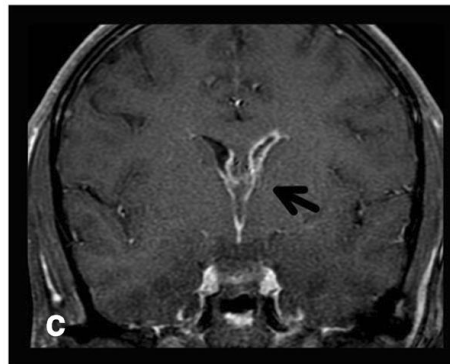
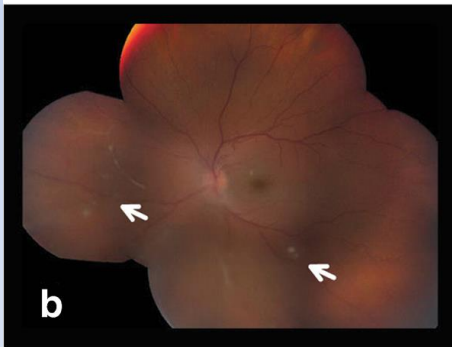




A and B) Fundus photography showing “Pearls on a String” (white arrow) indicative in many cases of Candida endophthalmitis.

C) MRI coronal T1 post contrast with ventricular enhancement (black arrow) consistent with ventriculitis.

D) MRI axial T1 post contrast demonstrating leptomeningeal enhancement often seen in chronic meningitis.



- Tedavi: Amfoterisin B + flukonazol sonra tolere edemeyince vorikonazol verilmiş. 21-28 gün
- Vitrektomi (vitreal amphotericin B tedavisi.
- Vitreal kültür, BOS kültürü, serum galaktomannan testi
- İzlemde nörolojik bulgular gerilemiş, sol gözdeki görme kaybı hariç

Candida Menenjit

- Genelde kronik menenjit nadir
- Beyin cerrahi sonrası, yenidoğan veya immunosuprese kişilerde
- BOS bulguları belirgin.
- Esmer eroin ile dissemine kandidiyaz, endoftalmit ve kronik menenjit arasında ilişki kurulmuş

Kronik Menenjit Tipik Bulgular

BOS: beyaz kürede artış (lenfosit hakimiyeti)

- ↑ Protein
- ↓ veya normal glukoz
- Çoğunluk basınçta artış

Tipik MRG bulgusu: -Leptomeningeal genişleme

- -Basilar kontrastlanma
- -Ventrikülit
- -Hidrosefali

Bazal tutulum

Tüberküloz-Cryptococcus

- -Coccidioimycosis
- -Listeria

Felç; -Aspergillus

- -Cryptococcus
- -Coccidioimycosis
- -Varicella Zoster

Kitle görünümü

- Kriptokok
- Lenfoma
- Toksoplazmoz
- Histoplazmoz
- Blastomikoz
- Geç sifiliz

Halkasal lezyonlar

- **Bakteriyal-** Tuberkülom, piyojenik abse
- **Fungal-** Histoplazmoz, Aspergilloz, Nokardiyoz, Mucormikoz
- **Parazitik-** Nörosistiserkoz, toksoplazmoz, amibik apse, ekinikokkoz
- **Neoplastik-** Primer beyin tümörü, metastaz AIDS primer SSS lenfoması

İnfeksiyon Dışı Nedenler

Neden	Bulgu	Tanı
Leptomeningeal karsinomatöz	Kraniyal sinir tutulumu	BOS sitoloji, flow sitometri
Behçet	Oral-genital ülser, üveit, iridosiklit	HLAB51
SLE	ANA ve tanı kriterleri	ANA,dsDNA
Wegener	Pulmoner nekroz, glomerulonefrit	ANCA
Sarkoidoz	Akciğer, deri, göz, kraniyal sinir tutulumu	Serum ACE
Sjögren	Sjögren, Raynaud	Antikorlar SS-A, SSS-B
İlaçlar	Öykü	

ÖZET

- Kronik menenit etiyolojisini saptamak zor
- Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve hedefe yönelik testlerle çoğu olguda tanıya ulaşılabilir
- Multidisipliner bir yaklaşım ve iyi bir iş birliği gerekir
 - Enfeksiyon hastalıkları
 - Nöroloji
 - Romatoloji
 - Beyin cerrahi
 - Oftalmoloji

TEŞEKKÜRLER