

Santral Sinir Sistemi Paneli

Prof. Dr. Güner Söyletir

Doç. Dr. Elif Tükenmez Tigen

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Sendromik Testler

Kolay

2 dakika
hazırlık

Hızlı

Sonuç 1
saatte hazır

Detaylı

Bakteriler, virüsler, mantarlar,
parazitleri kapsar

Doğruluk

Yüksek
sensitivite ve
spesifite



Sendromik Testler

Enfeksiyon / Mikrobiyoloji Acilleri

Kan Kültürü Paneli → Üreme sinyalinden sonra !!!

Menenjit/Ensefalit Paneli → 1-4 saatte sonuç

Menenjit/Ensefalit

Menenjit meninkslerin iltihabı ile BOS'da WBC artışı ile seyreder

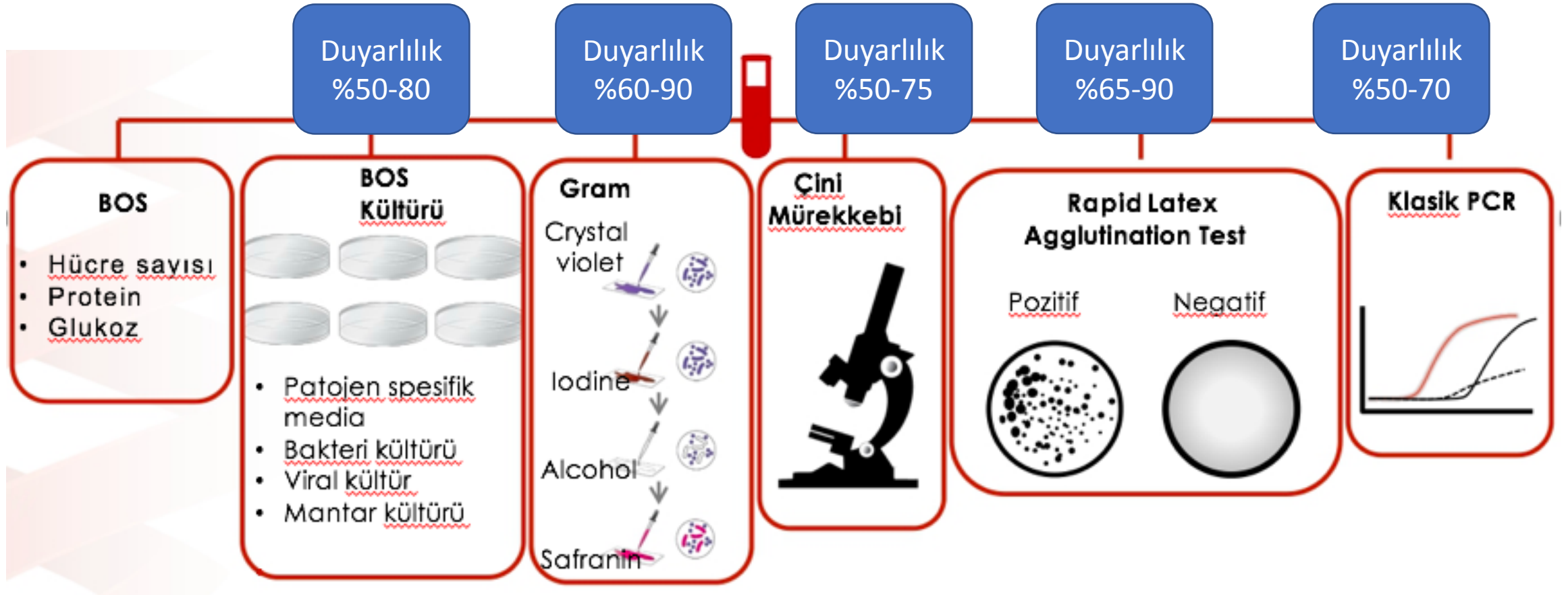
Ensefalit beyin parankiminin enflamasyonu ile seyreden nörolojik disfonksiyondur.



?

Bakteri,
virüs, parazit,
mikobakteri,
mantar

Klasik Menenjit ve Ensefalit Tanı Yöntemleri



Menenjit/Ensefalit Tanısında Zorluklar



Gecikmiş Tedavi Mortalite ↑ ve Morbidite ↑



Bakteri

- Kalıcı beyin ve sinir hasarı
- Davranış değişiklikleri
- Kognitif bozukluklar
- Kas güçsüzlüğü
- Nöbet



Virüs

- Beyin hasarı, davranış ve kişilik değişiklikleri
- Bellek bozukluğu
- Konuşma problem
- Fokal nörolojik bulgu
- Nöbet



Mantar

- Artmış KİB
- Hidrocefali
- IRIS
- Körlük, optik atrofi

Hızlı Tanı

Moleküler Sendromik Paneller

Menenjit/Ensefalit Panel (Film Array, Biofire)

Bakteri

Escherichia coli K1
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae

Mantar

Cryptococcus neoformans/gattii

Virüs

Cytomegalovirus (CMV)
Enterovirus (EV)
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
Human herpesvirus 6 (HHV-6)
Human parechovirus (HPeV)
Varicella zoster virus (VZV)

Sensitivite % 94.2, spesifite % 99.8¹

1. FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel: Instruction Booklet downloadable at <https://www.online-ifu.com/ITI0035/3831/EN>

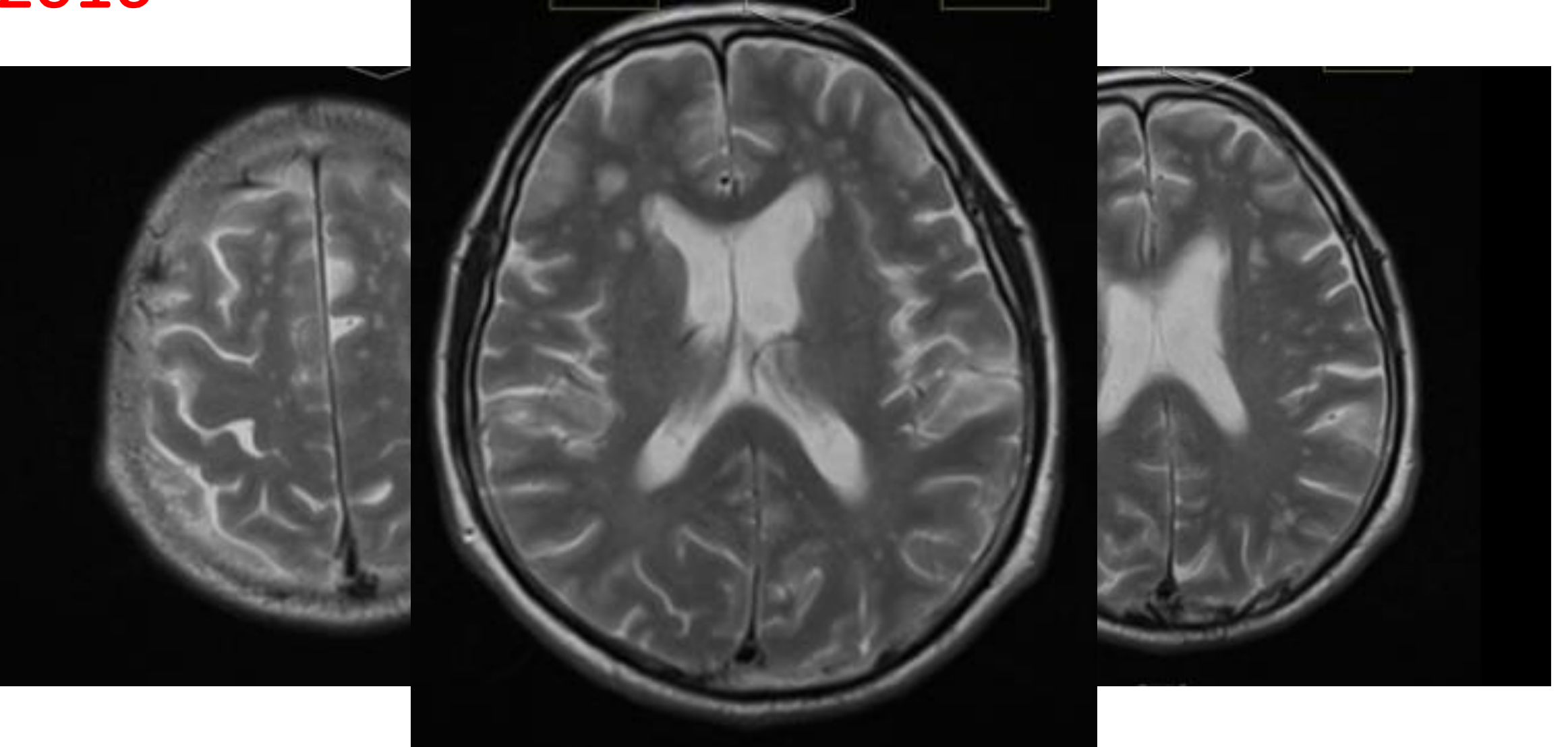
Başka Testler var mı???

Fast-track Diagnostics	FTD Neonatal Meningitis	CE	http://www.fast-trackdiagnostics.com/human-line/products/ftd-neonatal-meningitis/	Cerebrospinal fluid (CSF) and EDTA or citrated blood sample	Quantitative detection of bacteria : <u>Streptococcus Group B, Listeria monocytogenes, Escherichia coli</u>
Fast-track Diagnostics	FTD Viral Meningitis	CE	http://www.fast-trackdiagnostics.com/human-line/products/ftd-viral-meningitis/	Cerebrospinal fluid (CSF) and blood (without heparin)	Quantitative detection of viruses : <u>herpes simplex virus 1 and 2, varicella zoster virus, enterovirus, mumps virus, human parechovirus</u>
Fast-track Diagnostics	FTD Neuro 9	CE	http://www.fast-trackdiagnostics.com/human-line/products/ftd-neuro-9/	Cerebrospinal fluid (CSF) and blood (without heparin)	4 tubes: Quantitative detection of viruses : human cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human adenovirus, herpes simplex virus 1 and 2, varicella zoster virus, enterovirus, human parechovirus, human herpesvirus 6 and 7, human parvovirus B19
Fast-track Diagnostics	FTD EPA	CE	http://www.fast-trackdiagnostics.com/human-line/products/ftd-epa/	CSF, blood (without heparin), throat swabs, sputum and stool	Quantitative detection of viruses : <u>enterovirus, human parechovirus, human adenovirus</u>
Seegene (KOR)	Allplex™ Meningitis Panel 1, 2, 3	CE	http://www.seegene.com/neo/en/products/meningitis/allplex_meningitis_fp.php	cerebrospinal fluid (CSF)	<u>Panel 1 (Viruses)</u> : Herpes simplex virus type 1, Herpes simplex virus type 2, Varicella-zoster virus, Epstein-barr virus, Cytomegalovirus, Human herpesvirus 6, Human herpesvirus 7; <u>Panel 2 (Viruses)</u> : Parvovirus B19, Mumps virus, Parechovirus, Adenovirus, Enterovirus; <u>Panel 3 (Bacteria)</u> : Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitides, Group B Streptococcus, E.coli K1
Seegene (KOR)	Seeplex® Meningitis ACE Detection Panels 1, 2, 3	CE	http://www.seegene.com/neo/en/products/meningitis/seeplex_MENINGITIS.php	cerebrospinal fluid (CSF)	<u>Panel 1 (Viruses)</u> : HSV 1, HSV 2, VZV (HHV3), EBV (HHV4), CMV (HHV5)(CE0086), HHV6; <u>Panel 2 (Viruses)</u> : Enteroviruses; <u>Panel 3 (Bacteria)</u> : Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitides, Haemophilus influenza, Listeria monocytogenes, Group B Streptococcus, (Streptococcus agalactiae)

Olgu-1

- 60 yaş erkek hasta
- Baş ağrısı, halsizlik, yürüyememe

2016



MR: Her iki hemisferde leptomeningeal kontrast tutulumu ve iskemik odaklar

Olgu-1

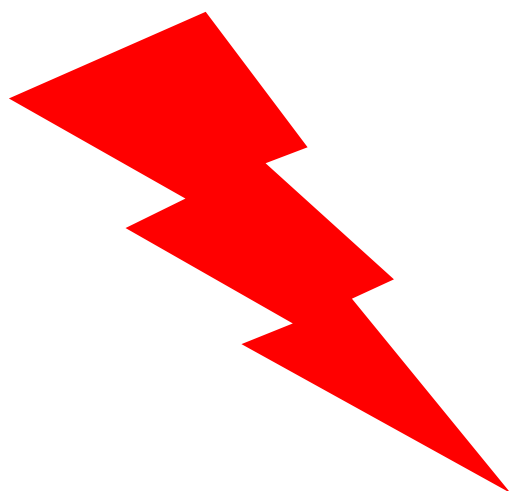
- Lab:
 - BOS açılış basıncı: 170 mmH₂O,
 - Total çekirdekli hücre :100 µL,
 - %94 mononükleer hücre (MNL),
 - %5.2 PML,
 - Protein 113 mg/ dL,
 - Glukoz 50 mg/dL,
 - Eş zamanlı kan şekeri: 117 mg/dL
 - Mikroskopta hücre sayımı 30 lökosit/mm³
 - TBC PCR negatif
- Direk bakıda lökosit görüldü, mikroorganizma görülmedi.
- Piyojen, tüberküloz ve mantar kültürlerinde üreme yok

Olgu-1

- NRL → (Başvurudan 2 ay sonra)
 - İzole santral sinir sistemi vaskülitisi tanısıyla 7 gün pulse steroid, bir kür siklofosfamid tedavisi
- Tedaviden 2 hafta sonra → Ateş 38,1°C, ense sertliği
- BOS planlandı

RBC (total kırmızı küre sayısı)	347	µL
TNC (total çekirdekli hücre sayısı)	232	µL
BFP % (polimorfonükleer hücre yüzdesi)	55.5	µL
BFP # (polimorfonükleer hücre sayısı)	66	µL
BFM % (mononükleer hücre yüzdesi)	44.5	
BFM # (mononükleer hücre sayısı)	53	µL

Protein (BOS)	Y	146.6	mg/dL
Klor (BOS)		120	mEq/L
LDH (BOS)	Y	21	U/L
Glukoz (BOS)		56	mg/dL



BOS Kültürü	
Direk Mikroskopi	: Lökosit ve bakteri görülmedi.
Kültür Sonucu	: Üreme olmadı.
Mikroskopta Hücre Sayımı	70 lökosit/milimetreküp

Escherichia coli K1	Saptanamadı
Haemophilus influenzae	Saptanamadı
Listeria monocytogenes	Saptanamadı
Neisseria meningitidis	Saptanamadı
Streptococcus agalactiae	Saptanamadı
Streptococcus pneumoniae	Saptanamadı
Cytomegalovirus (CMV)	Saptanamadı
Enterovirus	Saptanamadı
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	Saptanamadı
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	Saptanamadı
Human herpesvirus 6 (HHV-6)	Saptanamadı
Human parechovirus	Saptanamadı
Varicella zoster virus (VZV)	Saptanamadı
Cryptococcus neoformans/gattii	Saptandı

BOS Mantar Kültürü

K

Direk Mikroskopi : Nigrosin boyama ile Cryptococcus ile uyumlu kapsüllü mayalar görüldü.

Kültür Sonucu : Cryptococcus neoformans üredi.

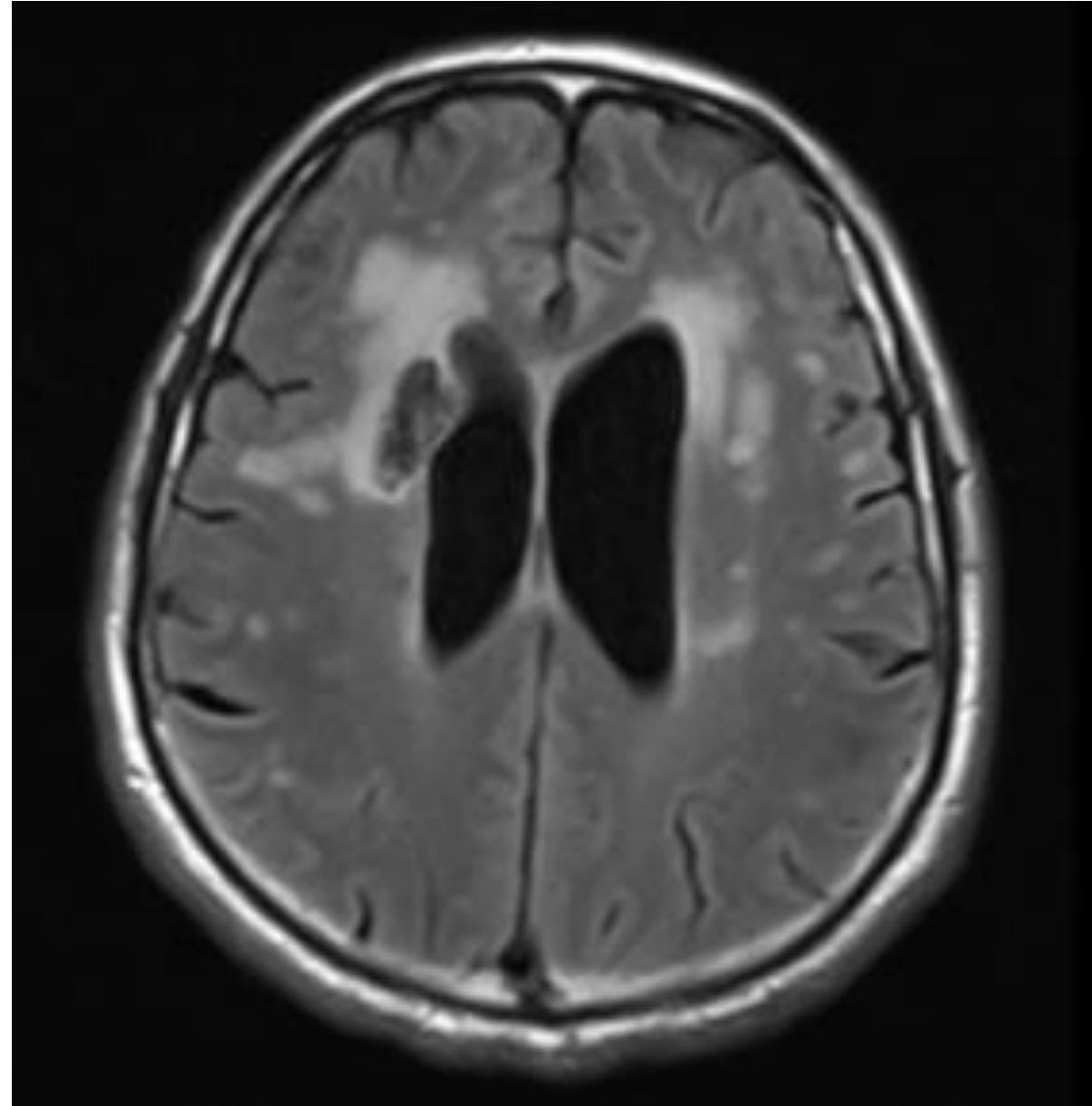
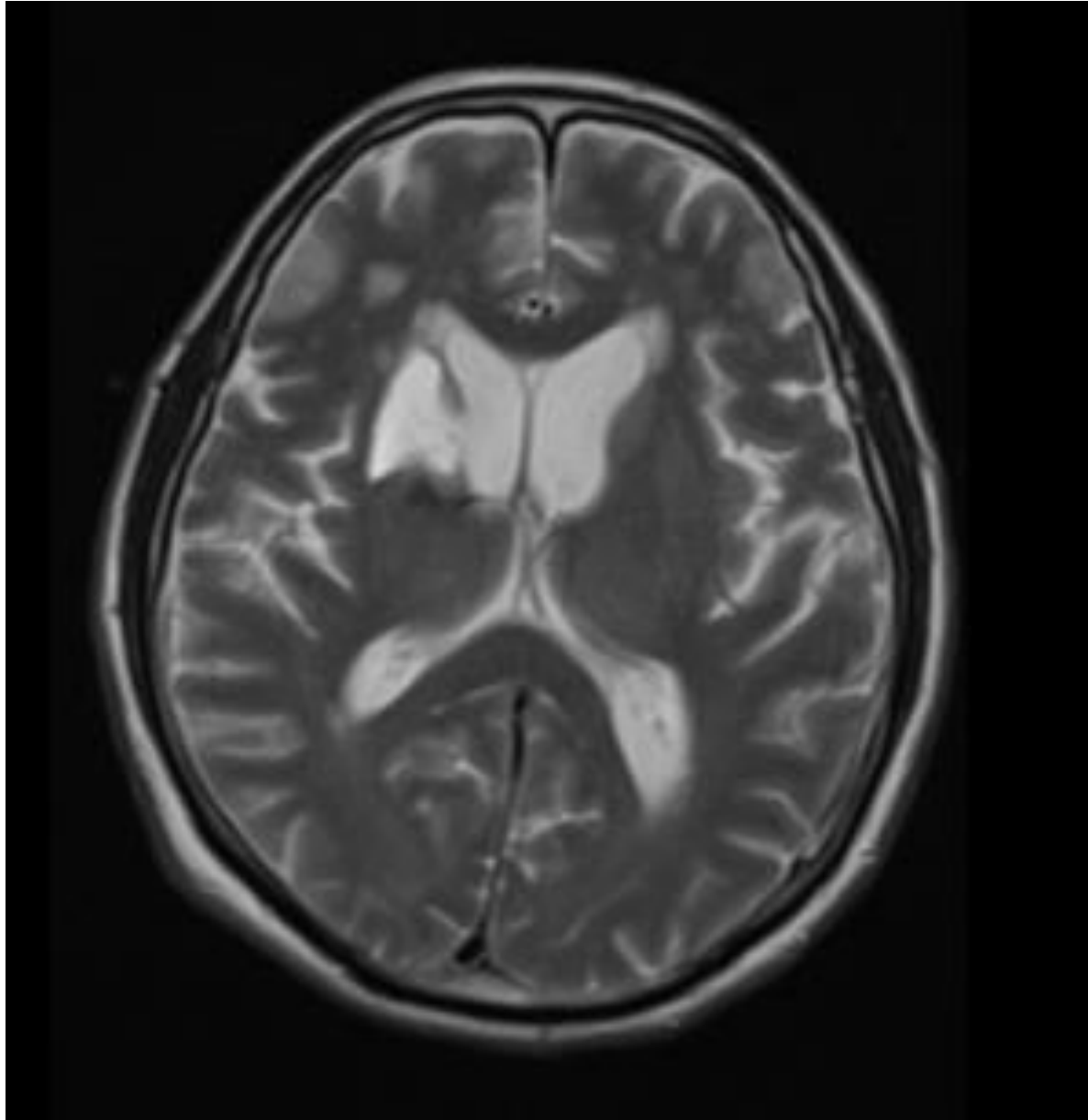
Numune Türü : BOS

Mikroorganizma : Cryptococcus neoformans

Antibiyogram	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli	MIC
Amfoterisin B				0.25
Anidulafungin				>8
Flukonazol				1
Flusitozin				1
İtrakonazol				<0.015
Mikafungin				>8
Posakonazol				0.03
Vorikonazol				0.015

As.Dr.Esra BARAN

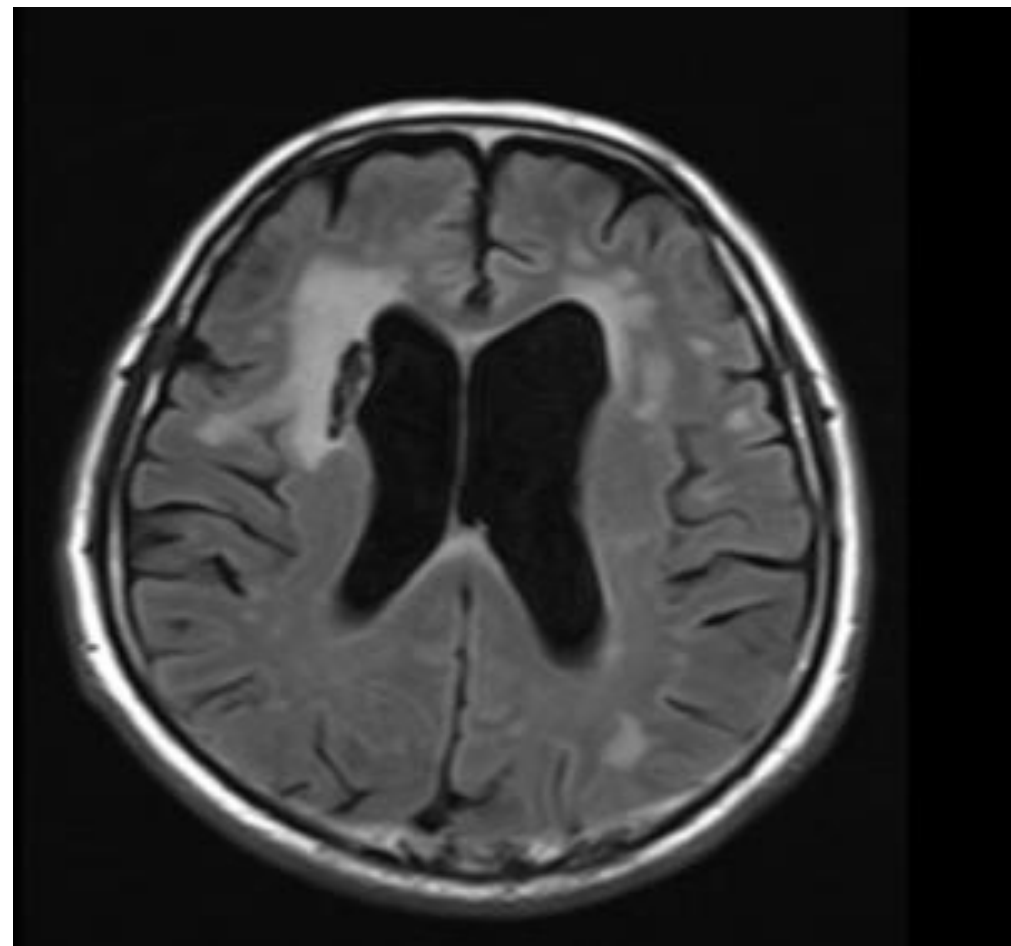
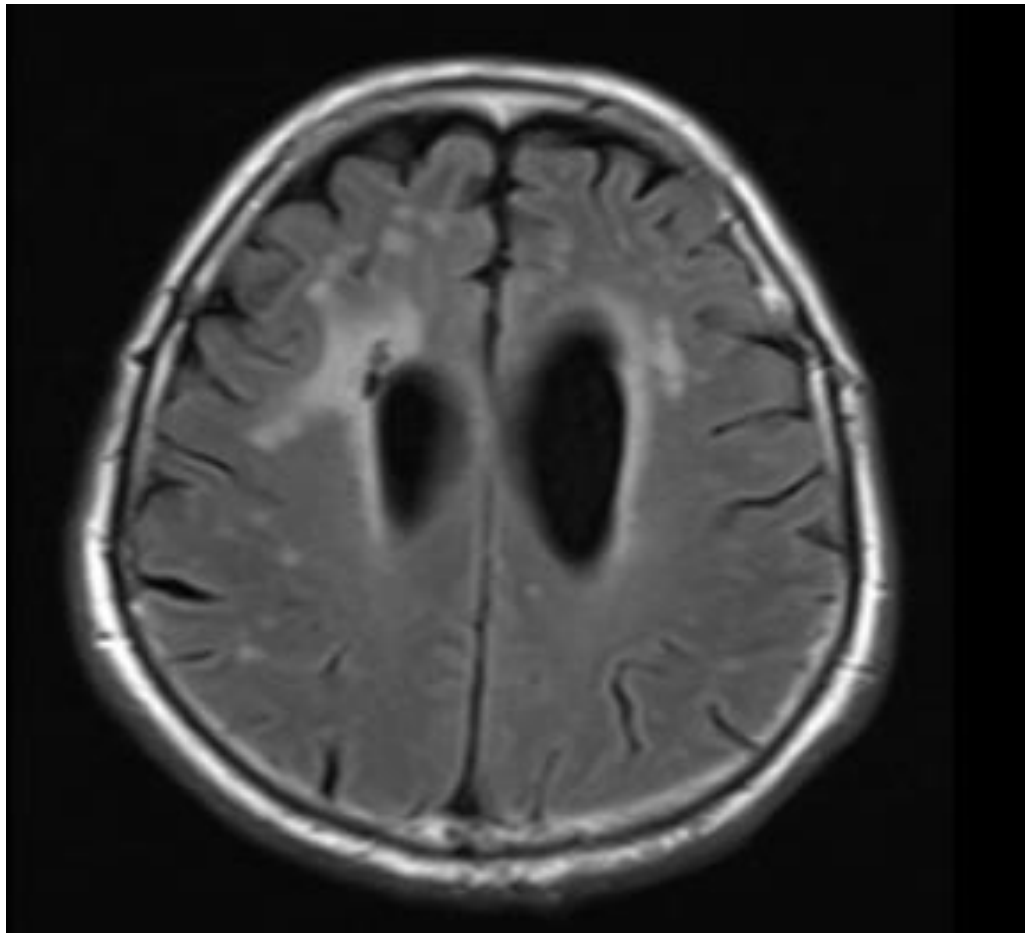
2017



Olgu-1

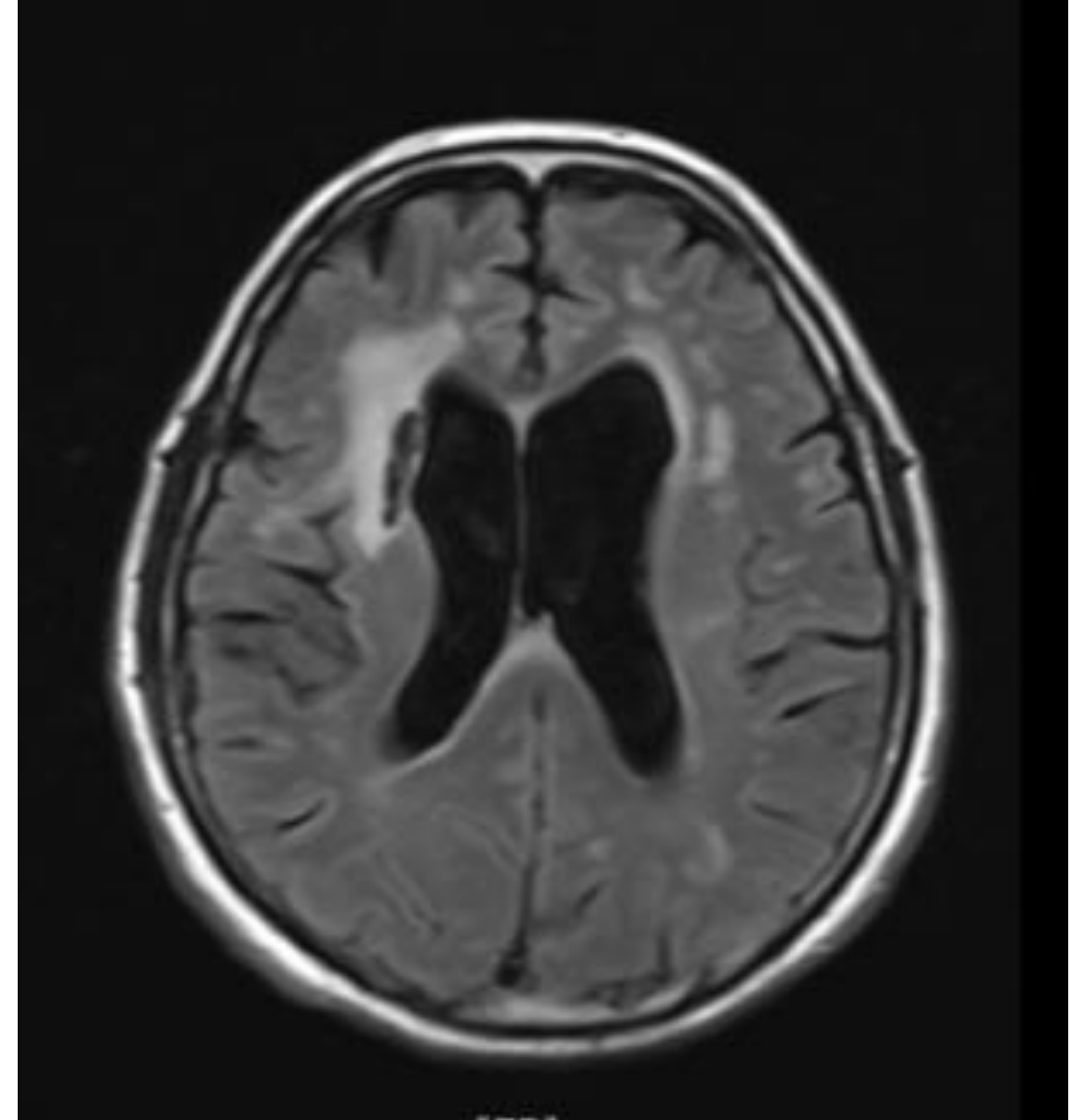
- MR →
 - Kriptokokoma
- Anti-HIV: Negatif
- CD4: Normal
- Öyküde çatı katında güvercinler
- Tedavi→
 - 5mg/kg/gün lipozomal Amfoterisin B ve 800 mg/gün flukonazol başlandı.
- Tedavinin 10.gününde LP'de tekrar Cryptococcus neoformans üredi.
- İzlemde AST/ALT 244/717 U/L → Flukonazol stop
- Flusitozin temin edildi
- 4 hafta 25 mg/kg po ve lip Amph B kombinasyonu
- Flukonazol 200 mg 1 yıl

2018



2019

- Tedavi Şubat 2019 stop
- Klinik iyi nörolojik sekel yok.
- İlaçsız izlem



Olgu 2

- 74 yaş bayan
- Şikayet→
 - Baş ağrısı, kusma ve konuşma bozukluğu, kelime bulmakta zorlanma, kelimeleri tekrar etme, yüzde asimetri, bilinç bulanıklığı,
- FM:
 - Ateş: 37.2⁰ C, TA: 100/90 mmhg, kısmen koopere, ense sertliği yok.
- Kraniyal MR: Serebral serebellar atrofi ve iskemik gliotik odaklar
- EEG: Generalize epileptiform deşarj

Olgu 2

- Lab: WBC: 11000, neut: 900, CRP:13, prokalsitonin negatif

Protein (BOS)	32.1	mg/dL
Klor (BOS)	123	mEq/L
LDH (BOS)	12	U/L
Glukoz (BOS)	Y 78	mg/dL

BOS Kültürü

Direk Mikroskopi : Lökosit, mikroorganizma görülmedi.

Kültür Sonucu : Üreme olmadı.

Mikroskopta Hücre Sayımı 0 lökosit/milimetreküp

Moleküler Menenjit Paneli

Escherichia coli K1	Saptanamadı
Haemophilus influenzae	Saptanamadı
Listeria monocytogenes	Saptanamadı
Neisseria meningitidis	Saptanamadı
Streptococcus agalactiae	Saptanamadı
Streptococcus pneumoniae	K SAPTANDI
Dr. Kağan beye bildirildi.	
Cytomegalovirus (CMV)	Saptanamadı
Enterovirus	Saptanamadı
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	Saptanamadı
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	Saptanamadı
Human herpesvirus 6 (HHV-6)	Saptanamadı
Human parechovirus	Saptanamadı
Varicella zoster virus (VZV)	Saptanamadı
Cryptococcus neoformans/gattii	Saptanamadı

Olgu 2

- USYE semptomu yok.
- Klinik ve lab bulguları ile SSS enfeksiyonu düşünülmedi.
- NRL takibi önerildi.

Olgu-3

- 49 yaş bayan hasta
- Şikayet→
 - Sol ayakta güç kaybı, öksürük, balgam, ateş, sol gözde kayma
 - Anti HIV(+) (Yeni Tanı!!)
- FM:
 - Ateş: 37.9⁰ C, TA: 110/70 mmhg, oryante, koopere, her iki akciğer bazallerde raller, ekspiryum uzun, sol alt ekstremitede güç kaybı
- Hikaye:
 - 3 ay öksürük, balgam
 - 5 gün önce sol ayakta güç kaybı, ayakta duramama

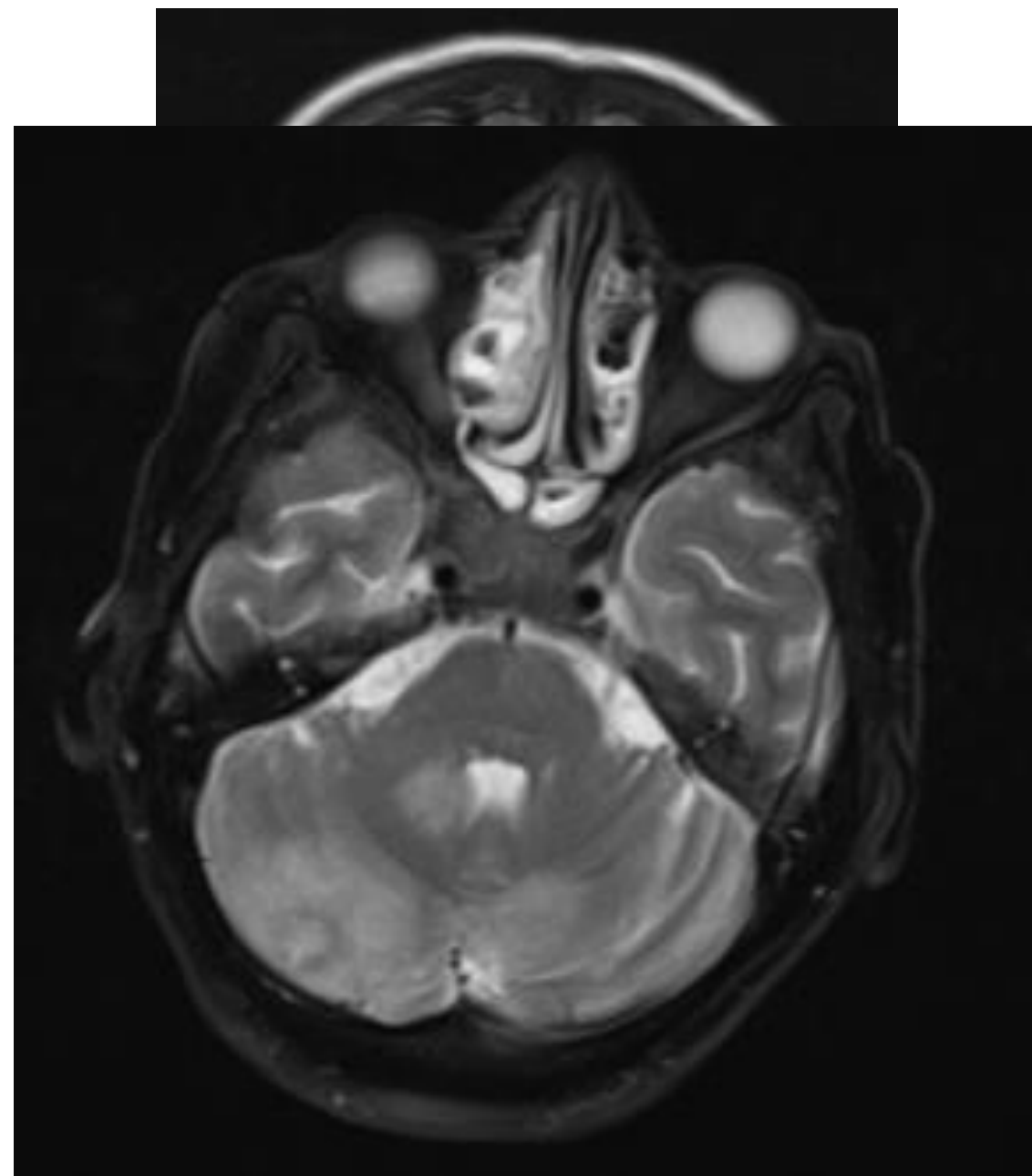
Olgu-3

- Toraks BT:
 - Buzlu cam, tree in bud görünümü (bronkopnömoni) Mediastinal LAP.



Olgu-3

- Kraniyal ve orbital MR:
 - Sol oksipital, sađ serebellum,
 - Mesensefalon ve ponsta yaygın lezyonlar
 - İskemik gliotik odaklar



Olgu-3

- Lab:
 - HIV RNA: 68359 copy/ml, CD4:30 (%15)
 - Toxo Ig G (+), CMV Ig G(+), VZV Ig G(+)
 - KCFT ve BFT N
 - Balgam mikobakteri TBC PCR(-), kx (-)
 - Beyin lezyon kriptkok?, nokardiya?, toxo?, malignensi?, bakteriyal enf?

Olgu-3

BOS Kültürü

Direk Mikroskopi : Eritrositler, nadir lökositler görüldü. Mikroorganizma görülmedi.

Kültür Sonucu : Üreme olmadı.

Mikroskopta Hücre Sayımı

10 lökosit/milimetreküüp

RBC (total kırmızı küre sayısı)	1305	
TNC (total çekirdekli hücre sayısı)	33	µL
BFP % (polimorfonükleer hücre yüzdesi)	19.7	µL
BFP # (polimorfonükleer hücre sayısı)	6	µL
BFM % (mononükleer hücre yüzdesi)	80.3	
BFM # (mononükleer hücre sayısı)	24	µL

Glukoz	D	43
Protein (BOS)	Y	95.3
Klor (BOS)		126
LDH (BOS)	Y	89
Glukoz (BOS)		41

- BOS:
- BOS basınç doğal,
- Eş zamanlık KŞ: 106
- TBC PCR (-)

Olgu-3

Escherichia coli K1	Saptanamadı
Haemophilus influenzae	Saptanamadı
Listeria monocytogenes	Saptanamadı
Neisseria meningitidis	Saptanamadı
Streptococcus agalactiae	Saptanamadı
Streptococcus pneumoniae	Saptanamadı
Cytomegalovirus (CMV)	K SAPTANDI
Film array menejit/ensefalit paneli CMV ya da HHV 6 için latent. değerlendirilmesi önerilir	
Enterovirus	Saptanamadı
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	Saptanamadı
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	Saptanamadı
Human herpesvirus 6 (HHV-6)	Saptanamadı
Human parechovirus	Saptanamadı
Varicella zoster virus (VZV)	K SAPTANDI
Dr. Şahika'ya bildirildi.	
Cryptococcus neoformans/gattii	Saptanamadı

Olgu-3

- Pnömoni→
 - Moksifloksasin, TMP-SMX (olası TOXO enfeks?) ve ART
 - 2 hafta sonra klinik yanıt Ø TMP-SMX profilaksi doz

- VZV Ig G (+)
- BOS VZV < 250
- Kanda CMV PCR >1.000.000 kopy/mL
- BOS CMV PCR: 2.830.029 kopy/mL

LATENT VZV
AKTİF CMV İNFEKSİYONU
(CMV Ensefalit)

- Gansiklovir başlandı

Olgu-3

- Ani solunum sıkıntısı, bilinç bulanıklığı
- Pupiller anizokorik
- Kraniyal BT:
 - Mezensefalon ve ponsa kanama
- Exitus!!!



Olgu 4

- 9 yaş erkek hasta
- Mide bulantısı, kusma, ateş
- FM:
 - Bilinç açık, Ateş: 38⁰ C, ense sertliği
- Hikaye:
 - 2 yıl önce düşme sonrası kafa kaidesi kırığı
 - 1 ay önce pnömokok menenjitisi nedeni ile YBÜ yatış

Olgu 4

WBC	Y	15.7	x10 ³ /μL
NEU%	Y	84.6	%
LYMPH%	D	5.3	%
MON%		9.4	%
EOS%	D	0.1	%
BAS%		0.6	%
NEU#	Y	13.2	x10 ³ /μL
LYMPH#	D	0.8	x10 ³ /μL
MON#	Y	1.5	x10 ³ /μL
EOS#		0.0	x10 ³ /μL
BAS#		0.1	x10 ³ /μL
RBC		4.4	x10 ⁶ /μL
HGB		12.1	g/dL
HCT	D	35.7	%
MCV	D	81.7	fL
MCH		27.6	pg
MCHC		33.8	g/dL
RDW		15.3	%
PLT		281	x10 ³ /μL

Glukoz	Y	131	
BUN		9	
Kreatinin		0.37	
Total Protein		74	
Sonuç/Eski Birim :	7.4	g/dL	
Albumin		45	
Sonuç/Eski Birim :	4.5	g/dL	
AST		27	
ALT	D	9	
ALP		191	
LDH	Y	285	
Total Bilirubin		0.41	
Direkt Bilirubin		0.06	
Sodyum	D	135	
Potasyum		4.3	
Kalsiyum		9.8	
Fosfor		5.2	
Magnezyum		1.9	
Ürik Asit	D	3.05	
Üre		18.0	

Lab

Protein (BOS)	Y	175.5	mg/dL
Glukoz (BOS)	D	44	mg/dL
Mikroskopta Hücre Sayımı			
2400 lökosit/mlimetreküp			

BOS Kültürü	K
Direk Mikroskopi	: Yoğun polimorf nüveli lökosit görüldü, mikroorganizma görülmedi.
Kültür Sonucu	: <u>Haemophilus influenzae üredi.</u>
Açıklama	: Dr Elif Hanım'a bildirildi.
Numune Türü	: BOS
Mikroorganizma	: Haemophilus influenzae
Koloni sayısı	:
Antibiyoqram	Duyarlı Orta Duyarlı Dirençli MIC
Ampisilin	✓
Sefuroksim	✓
Trimetoprim/sulfametoksazol	✓

Escherichia coli K1	Saptanamadı
Haemophilus influenzae	Saptanamadı
Listeria monocytogenes	Saptanamadı
Neisseria meningitidis	Saptanamadı
Streptococcus agalactiae	Saptanamadı
Streptococcus pneumoniae	Saptanamadı
Cytomegalovirus (CMV)	Saptanamadı
Enterovirus	Saptanamadı
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	Saptanamadı
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	Saptanamadı
Human herpesvirus 6 (HHV-6)	Saptanamadı
Human parechovirus	Saptanamadı
Varicella zoster virus (VZV)	Saptanamadı
Cryptococcus neoformans/gattii	Saptanamadı

FilmArray ME Panel Test Result	# Tested and Detected	Concentration Detected	Isolates Tested and Detected
Bacteria			
<i>E. coli</i> K1	5	≤ 3,000 CFU/mL	<i>E. coli</i> strains of the K1 serotype only
<i>H. influenzae</i>	9	≤ 3,000 CFU/mL	typeable (types a-f) strains of <i>H. influenzae</i>
<i>L. monocytogenes</i>	6		and 4b of <i>L. monocytogenes</i> ^a
<i>N. meningitidis</i>	7	≤ 300 CFU/mL	Encapsulated <i>N. meningitidis</i> (serotypes W135, A, B, C, D, Y and DNA from a strain
<i>S. agalactiae</i>	5	≤ 3,000 CFU/mL	Multiple serotypes of <i>Streptococcus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	6	≤ 300 cells/mL	Multiple serotypes
Viruses			
CMV	5	≤ 300 TCID ₅₀ /mL (≤ 1 × 10 ⁴ copies/mL)	Multiple strains of
EV	18	≤ 50 TCID ₅₀ /mL	Representative isolates of human Enterovirus, Coxsackievirus, and Echovirus ^b
HSV-1	5	≤ 750 TCID ₅₀ /mL (≤ 4.5 × 10 ³ copies/mL)	Multiple strains of Herpes simplex virus 1 (HSV-1)
HSV-2	5	≤ 150 TCID ₅₀ /mL (≤ 4 × 10 ³ copies/mL)	Multiple strains of Herpes simplex virus 2 (HSV-2)
HHV-6	4	≤ 3 × 10 ⁴ copies/mL	A and B variants of Human herpesvirus 6 (HHV-6)
HPeV	6	500 - 5,000 TCID ₅₀ /mL	Serotypes 1-6 of Human parechovirus (HPeV) ^c
VZV	5	≤ 0.3 TCID ₅₀ /mL (≤ 5 × 10 ³ copies/mL)	Multiple strains of Varicella zoster virus (VZV)
Yeast			
<i>C. neoformans/gattii</i>	10 (5 per species)	≤ 300 CFU/mL	Multiple strains, serotypes, and genotypes of <i>Cryptococcus neoformans</i> and <i>Cryptococcus gattii</i>

Yalancı negatiflik
H. influenzae

Avantaj

- Tek seferde örnekle sonuca ulaşma!!!!!!!
- Hızlı tanı
- Bakteri-virüs-mantar taraması tek seferde yapılması
- Ampirik tedavinin hızla kesilmesi veya devam edilmesi kararı
- Antimikrobiyal kullanımından etkilenmemesi

Dezavantaj

- Çok pahalı
- Klinik şüphe olan hastalarda yapılmalı
- Pozitif sonuçların yorumlanması güç olabilir (HHV-6, *S. pneumoniae*)
- Panel dışı etkenleri kaçırma riski
- Çoklu etkenlerin gerçek patojen olmaması
- Post-op etkenler KNS , *S. aureus*, gr(-)'ler saptanamaz

HHV-6 sorunu

2018 → 11 olgu

TEST Sonucu	Başvuru	kültür	Tedavi
HHV 6	çocuk acil	üreme olmadı	21 gün Asiklovir
HHV 6	çocuk acil	üreme olmadı	21 gün Asiklovir
HHV 6	çocuk acil	üreme olmadı	
HHV 6	çocuk acil	üreme olmadı	
HHV 6	çocuk acil	üreme olmadı	
HHV6	çocuk acil	üreme olmadı	
HHV6	çocuk acil	üreme olmadı	
HHV6+Listeria	Erişkin Acil Sarı	Listeria üredi	Ampicilin
HHV6	enfeksiyon	üreme olmadı	
HHV 6 -Pnömonokok	Nöroloji	üreme olmadı	
HHV 6 - CMV	Erişkin Acil Sarı	üreme olmadı	

Menenjit/Ensefalit Paneli

Hızlı Tanı

Hızlı Tedavi

- Latent virüsler dikkatle yorumlanmalı
 - klinik uyum
 - Kantitasyon(olgu 3 → CMV+ VZV)
- Yalancı pozitiflik
 - S.pneumoniae* (olgu 2)
- Yalancı negatiflik
 - H. influenzae* (olgu 4)

Menenjit/Ensefalit Paneli

- ✓ Klasik yöntemler (Kültür +Mikroskopi) vazgeçilmez
- ✓ Klinik- Laboratuvar İşbirliği

