



# **Olgu Tartışması:**

## **Şuur Bulanıklığı ile Gelen Hastaya**

### **Yaklaşım**

**Dr. Şiran Keske**

**Dr. Alpay Azap**

**Dr. Gökhan Aygün**

# Olgu 1

57 yaş, kadın

ateş

bilinç değişikliği

Baş ağrısı, kusma

Konfüze. Ateş: 38.7 °C. SS: 26/dk, TA. 112/64 mmHg  
Ense sertliği pozitif.

Beyin MR

Lomber Ponksiyon

13:00

WBC: 14.4  
Hb: 11.2  
PLT: 257  
CRP: 135  
PCT: 0.71  
Kre: 0.8  
Na: 137  
K: 4.2

14:00

14:45

Bulanık  
Glc: 23 (134)  
Protein 140 mg/dL  
Eritrosit: 10  
WBC: 976  
%85 nötrofil  
%15 lenfosit  
Mikroskopi: Lökosit ve  
mikroorganizma görülmedi

## LP öncesi Görüntüleme Endikasyonları

1. Immüno-kompromize edici durum varlığı
2. SSS hastalık öyküsü (Kitle, inme, fokal enfarkt)
3. Yeni başlayan nöbet (Son bir hafta)
4. Papillödem
5. Bilinç değişikliği varlığı
6. Fokal nörolojik defisit

# BOS Örneđi Değerlendirme süreci nasıl olmalıdır?

Örnek miktarı  
Örnek tüpü  
Taşınma  
Saklanma

# Preanalitik Süreçlerin Kültür Sonucuna Etkisi

- BOS örneğinin laboratuvara transfer süresi ve ısısı
  - Beyin omurilik sıvısı **oda ısısında, 15 dakika içerisinde** laboratuvara ulaştırılmalı
  - Örneğin alınması ile işlenmesi arasındaki süre en fazla dört saat olabilir
  - Virolojik çalışmalar yapılacaksa 4°C'de 24 saat, daha uzun süreler için -80°C'nin altında saklanabilir
- **Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ya da sitrat mikroorganizmaları inhibe ettikleri** için kültür istenen örneklerin transferinde bu tür antikoagulanları içeren tüpler kullanılmamalı
  - Antikoagülan olarak heparin olabilir
- Hastanın önceki antibiyotik kullanımı
- Örnek hacmi
- Hasta başı ekim
  - *N. meningitidis*

**Etken sizce nedir?**

# BOS Örneğinin Kültür için Örnek Hacmine Göre İşleyişi

## < 1 ml BOS mevcutsa santrifüj edilmemelidir

- Doğrudan bir kanlı agar ve bir çikolata agara ekilmeli ve ayrıca Gram boyama için kullanılmalıdır

## > 1 ml BOS mevcutsa (yani numune hacmi santrifüj için yeterliyse)

- 1000 g'de 10-15 dk santrifüj edilmeli
- Süpernatant, pastör pipeti ile alınarak lateks aglutinasyon testi için
- Sediment voteks ile iyice karıştırıldıktan sonra Gram boyama ve ekim için kullanılmalı



# Meningit Etkenlerine Göre BOS Analizinde Bulgular

**Table 2. Comparison of typical findings for common cerebrospinal fluid laboratory tests by etiology of meningitis.**

Meningitis etiology	Total protein	CSF/blood glucose ratio	Total WBC	Predominant WBC type
Bacterial	+++	+++	+++	Neutrophils
Aseptic (viral)	±	±	±	Lymphocytes <sup>†</sup>
Tuberculosis	++	+++	++	Lymphocytes
Cryptococcal	++	++	±	Lymphocytes
Coccidioidal	++	+	±	Lymphocytes <sup>‡</sup>
<i>Blastomyces</i>	++	++	±	Lymphocytes
<i>Histoplasma</i>	++	++	±	Lymphocytes
<i>Aspergillus</i>	++	+	±	Lymphocytes

<sup>†</sup> May be neutrophil predominant early in the disease course.

<sup>‡</sup> Eosinophilic predominance occurs less commonly but when seen is highly suggestive.

The number of + signs indicate proportional gradient of increase (total protein or total WBC) or decrease (ratio of CSF/blood glucose) of the lab test. To indicate proportionally minimal or no increase/decrease, ± is used. WBC differential indicates the dominant cell type present although other cells generally are present as well.

CSF: Cerebrospinal fluid; WBC: White blood cell.

**Ampirik tedavi ne olmalıdır?**

**Deksametazon verilmeli midir?**

57 yaş, kadın

ateş

bilinç değişikliği

Baş ağrısı, kusma

Konfüze. Ateş: 38.7 °C. SS: 26/dk, TA. 112/64 mmHg  
Ense sertliği pozitif.

Beyin MR

Lomber Ponksiyon

YBÜ

13:00

WBC: 14.4  
Hb: 11.2  
PLT: 257  
CRP: 135  
PCT: 0.71  
Kre: 0.8  
Na: 137  
K: 4.2

14:00

14:45

Bulanık  
Glc: 23 (134)  
Protein 140 mg/dL  
Eritrosit: 10  
WBC: 976  
%85 nötrofil  
%15 lenfosit  
Mikroskopi: Lökosit ve  
mikroorganizma görülmedi

17:00

Seftriakson 2x2 g IV + vankomisin 4x500 mg IV

# PNÖMOKOK MENENJİT TEDAVİSİ

**TABLE 4.1.** Empiric antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis [3]

Patient group	Standard treatment		Intravenous dose <sup>a</sup>
	Reduced <i>Streptococcus pneumoniae</i> antimicrobial sensitivity to penicillin	<i>S. pneumoniae</i> susceptible to penicillin	
Neonates <1 month old	Amoxicillin/ampicillin/penicillin plus cefotaxime, or amoxicillin/ampicillin plus an aminoglycoside		Age <1 week: cefotaxime 50 mg/kg q8h; ampicillin/amoxicillin 50 mg/kg q8h; gentamicin 2.5 mg/kg q12h Age 1–4 weeks: ampicillin 50 mg/kg q6h; cefotaxime 50mg/kg q6–8h; gentamicin 2.5 mg/kg q8h; tobramycin 2.5 mg/kg q8h; amikacin 10 mg/kg q8h
Age 1 month to 18 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Vancomycin 10–15 mg/kg q6h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 10 mg/kg q12h up to 600 mg/day; cefotaxime 75 mg/kg q6–8h; ceftriaxone 50 mg/kg q12h (maximum 2 g q12h)
Age >18 and <50 years	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin	Cefotaxime or ceftriaxone	Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4–6 h; vancomycin 10–20 mg/kg q8–12h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg q12h
Age >50 years, or Age >18 and <50 years plus risk factors for <i>Listeria monocytogenes</i> <sup>a</sup>	Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G	Cefotaxime or ceftriaxone plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G	Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4–6h; vancomycin 10–20 mg/kg q8–12h to achieve serum trough concentrations of 15–20 µg/mL; rifampicin 300 mg q12h, amoxicillin or ampicillin 2 g q4h

<sup>a</sup>Diabetes mellitus, use of immunosuppressive drugs, cancer and other conditions causing immunocompromise.

**Tanı için başka neler yapılabilir?**

# Bakteriyel Menejit Etyolojisinin Belirlenmesinde Kullanılabilecek Test Yöntemleri

Table 3. Comparison of major commercially available or investigational diagnostic tests by meningitis etiology.						
Test	Description	Time to Results	Advantages	Disadvantages	Comm. Avail.	Ref.
<b>Bacterial</b>						
Gram stain	Stain of fluid for bacteria	1 h	Cheap, easy to perform	sensitivity ~90% prior to antibiotics for <i>S. pneumoniae</i> meningitis	yes	
Culture	Standard bacterial culture	1–3 days	May grow quickly, easy to perform, adaptable to rapid identification methods	Yield decreased by antibiotic use prior to culture, may be days to results, variable sensitivity	yes	
Procalcitonin, C reactive protein	Serum biomarkers	1 h	Good differentiation between bacterial and aseptic meningitis	Cost, lab requirements, no studies on TBM or CM	yes	
Lactate	Biomarker measure in CSF	<5–60 min	Rapid, sensitive and specific if obtained prior to antibiotics	Not very sensitive if measured after antibiotics are given	yes	[170]
16s rRNA PCR	PCR detection of 16s ribosomal RNA to elicit specific pathogens	Hours	Rapid, more sensitive than culture, very specific	Extremely costly, requires lab expertise and infrastructure	Yes	
Nucleic acid amplification tests	Specific RT-PCR and LAMP assays have been tested for particular pathogens	1–2 h	Rapid, specific, potentially quite sensitive	Cost, lab infrastructure, lack of large studies	In some cases	
Rapid diagnostic tests	Rapid, usually card or dipstick-based tests for specific etiologies	<15 min	Rapid, cheap, easy to use, no significant lab infrastructure necessary	Variable specificity, sensitivity	yes	
MALDI-TOF MS	Mass spectrometry identification based on weight	1–2 h	Rapid, relatively inexpensive	Requires significant laboratory infrastructure, not widely used on CSF at this time	Yes, blood only	



57 yaş, kadın

ateş

bilinç değişikliği

Baş ağrısı, kusma

Konfüze. Ateş: 38.7 °C. SS: 26/dk, TA. 112/64 mmHg  
Ense sertliği pozitif.

**MENENJİT PANELİ (PCR)**

13:00

WBC: 14.4  
Hb: 11.2  
PLT: 257  
CRP: 135  
PCT: 0.71  
Kre: 0.8  
Na: 137  
K: 4.2

Beyin MR

14:00

Lomber Ponksiyon

14:45

Bulanık  
Glc: 23 (134)  
Protein 140 mg/dL  
Eritrosit: 10  
WBC: 976  
%85 nötrofil  
%15 lenfosit  
Mikroskopi: Lökosit ve  
mikroorganizma görülmedi

YBÜ

17:00

**Seftriakson 2x2 g IV + vankomisin 4x500 mg IV**

# Bakteriyel Menenjit Tanısında Kullanılan Çeşitli Yöntemlerin Duyarlılıkları

Etken	Duyarlılık %			
	Kan kültürü	BOS Gram boyama	Lateks aglütinasyon	PCR
<i>N. meningitidis</i>	40-60	30-89	22-93	88-94
<i>S. pneumoniae</i>	60-90	69-93	59-100	61-100
<i>H. influenzae</i> tip b	25-90	25-65	78-100	72-92
<i>S. agalactiae</i>	80-85	80-90		
<i>L. monocytogenes</i>	15-75	15-35		
<i>S. aureus</i>	75-100	20-44		





FilmArray

# Meningitis / Encephalitis (ME) Panel - IVD



www.biofire.com

## Run Summary

Sample ID: [REDACTED]

Run Date: 09 Feb 2018  
10:01 AM

Detected: *Streptococcus pneumoniae*

Controls: Passed

## Result Summary

### Bacteria

Not Detected	<i>Escherichia coli</i> K1
Not Detected	<i>Haemophilus influenzae</i>
Not Detected	<i>Listeria monocytogenes</i>
Not Detected	<i>Neisseria meningitidis</i>
Not Detected	<i>Streptococcus agalactiae</i>
✓ Detected	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

### Viruses

Not Detected	Cytomegalovirus
Not Detected	Enterovirus
Not Detected	Herpes simplex virus 1
Not Detected	Herpes simplex virus 2
Not Detected	Human herpesvirus 6
Not Detected	Human parechovirus
Not Detected	Varicella zoster virus

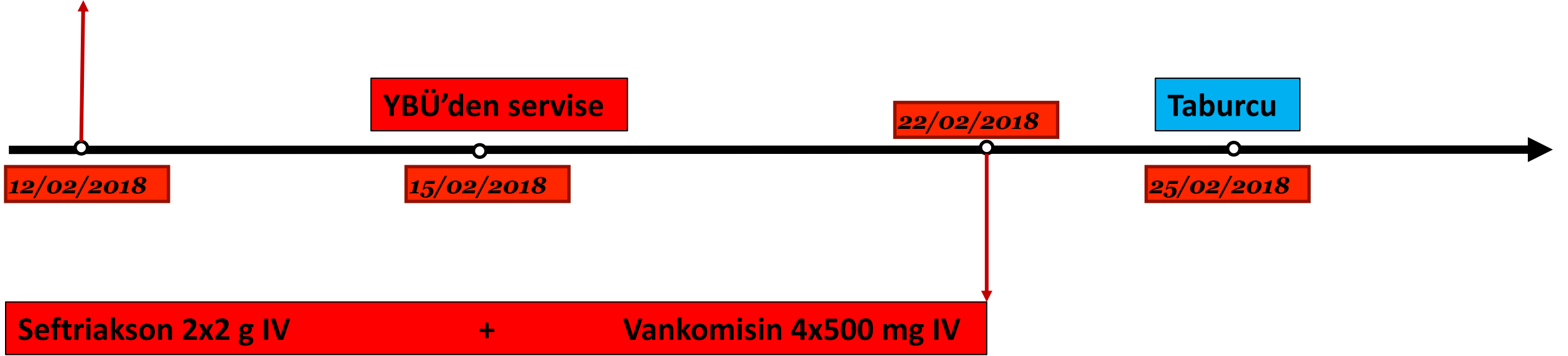
### Yeast

Not Detected	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
--------------	---------------------------------------

57 yaş, kadın

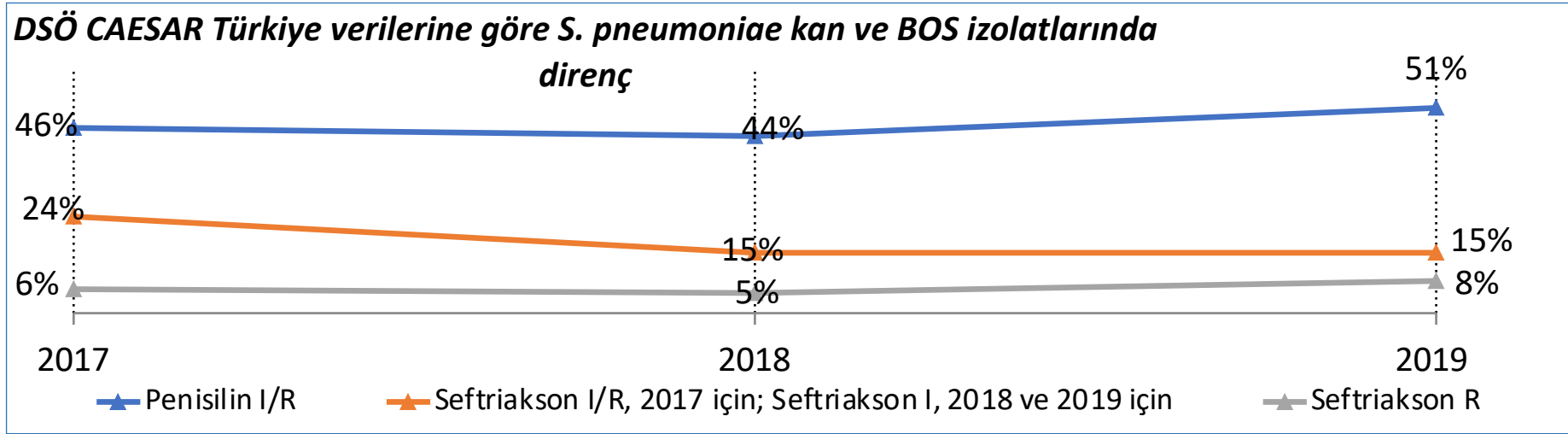
BOS kültürü: *S. pneumoniae*

Penisilin G: 0.2 mcg/mL  
Seftriakson: 1.0 mcg/mL



# Türkiye'de *S. pneumoniae* BOS ve Kan İzolatları için Antibiyotik Direnci Oranları

DSÖ CAESAR Türkiye verilerine göre 2019 yılında *S. pneumoniae* izolatlarında penisilin direnci %51'e varan oranlarda iken seftriakson direnci ise %8 civarında



# Türkiye’de İnvaziv *S. pneumoniae* Enfeksiyonlarında Serotip Dağılımı ve Antibiyotik Direnci Oranları

- Ceylan ve ark.’nın 2015-2018 yıllarında 33 merkezin dahil olduğu çalışmasında invaziv izolatlarda
  - Penisilin direnç oranı %32.9
    - PCV13 olmayan serotipler için %38.4
    - PCV13 serotipleri için %28.5
  - Seftriakson duyarlılık oranı %84.7

**Table 3.** Penicillin-resistance rate of serotypes.

	Penicillin-resistance rate (%)
PCV7 s	
19 F	20
23 F	67
4	50
6B	100
9 V	0
14	0
18 C	100
PCV10 s	
1	38
5	0
7 F	50
PCV13	
3	6
6A	33
19A	43
PCV13 serotypes	29
Non-PCV13 serotypes	38



**TABLE 4.2. Specific antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis<sup>a</sup>**

Microorganism	Standard treatment	Alternatives	Duration
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	10–14 days
Penicillin resistant (MIC >0.1 µg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC <2 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, moxifloxacin <sup>b</sup>	10–14 days
Cephalosporin resistant (MIC ≥2 µg/mL)	Vancomycin plus rifampicin, or vancomycin plus ceftriaxone or cefotaxime, or rifampicin plus ceftriaxone or cefotaxime <sup>c</sup>	Vancomycin plus moxifloxacin, <sup>b</sup> linezolid	10–14 days
<i>Neisseria meningitidis</i>			
Penicillin susceptible (MIC <0.1 µg/mL)	Penicillin or amoxicillin/ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol	7 days
Penicillin resistant (MIC ≥0.1 µg/mL)	Ceftriaxone or cefotaxime	Cefepime, meropenem, ciprofloxacin or chloramphenicol	7 days
<i>Listeria monocytogenes</i>	Amoxicillin or ampicillin, penicillin G <sup>d</sup>	trimethoprim-sulfamethoxazole, moxifloxacin, <sup>b</sup> meropenem, linezolid	At least 21 days
<i>Haemophilus influenzae</i>			
β-Lactamase negative	Amoxicillin or ampicillin	Ceftriaxone, cefotaxime or chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase positive	Ceftriaxone or cefotaxim	Cefepime, ciprofloxacin, chloramphenicol	7–10 days
β-Lactamase negative ampicillin resistant	Ceftriaxone or cefotaxime plus meropenem	Ciprofloxacin	7–10 days
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin sensitive	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin	Vancomycin, linezolid, rifampicin, <sup>e</sup> fosfomicin, <sup>e</sup> daptomycin <sup>b</sup>	At least 14 days
Methicillin resistant	Vancomycin <sup>f</sup>	Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, rifampicin, <sup>e</sup> fosfomicin, <sup>e</sup> daptomycin	At least 14 days
Vancomycin resistant (MIC >2.0 µg/mL)	Linezolid <sup>f</sup>	Rifampicin, <sup>e</sup> fosfomicin, <sup>e</sup> daptomycin <sup>b</sup>	At least 14 days

<sup>a</sup>Recommendations must be in accordance with the results of the susceptibility testing.

<sup>b</sup>Based on case reports.

<sup>c</sup>Ceftriaxone dose 2 g q12h and cefotaxime 2–3g q6h.

<sup>d</sup>Adding an aminoglycoside can be considered.

<sup>e</sup>Must not be used in monotherapy.

<sup>f</sup>Addition of rifampicin can be considered.

# Bu olgudan ne öğrendik?

**Ampirik tedavide vankomisinin yeri**

**BOS kültürünün önemi: Duyarlılık!**

**Multipleks PCR'ın Erken Tanıda yeri**

**Görüntüleme endikasyonları**

# Olgu 2

85 yaş, erkek

ateş

bilinç değişikliği

nöbet

Bilinç kapalı  
Ateş: 38.1 °C. SS: 20/dk, TA. 146/95 mmHg  
Geçirilmiş SVO. Xarelto kullanıyor.

Beyin MR  
Tüm spinal MR

Lomber Ponksiyon

09:00

WBC: 9.75  
Hb: 11.7  
PLT: 301  
CRP: 50  
PCT: 0.11  
Kre: 1.6  
Na: 141  
K: 3.7

11:00

14:00

Berrak  
Glc: 63 (103)  
Protein 260 mg/dL  
Eritrosit: 60  
WBC: 272  
%80 lenfosit  
%18 monosit  
%2 nötrofil.

31/07/2018



**Etken sizce nedir?**

85 yaş, erkek

ateş

bilinç değişikliği

nöbet

Bilinç kapalı  
Ateş: 38.1 °C. SS: 20/dk, TA. 146/95 mmHg  
Geçirilmiş SVO. Xarelto kullanıyor.

**MENENJİT PANELİ (PCR)**  
***M. tuberculosis* PCR**

Beyin MR  
Tüm spinal MR

Lomber Ponksiyon

09:00

WBC: 9.75  
Hb: 11.7  
PLT: 301  
CRP: 50  
PCT: 0.11  
Kre: 1.6  
Na: 141  
K: 3.7

11:00

14:00

Berrak  
Glc: 63 (103)  
Protein 260 mg/dL  
Eritrosit: 60  
WBC: 272  
%80 lenfosit  
%18 monosit  
%2 nötrofil.

31/07/2018

Cinsiyet / D. T.	E / 01.07.1933	Bölüm	GENEL YOĞUN BAKIM (GYB)
Protokol No	1151861	Rapor Tarihi	31.07.2018 17:23
Örnek Tarihi / No	31.07.2018 / 5405120		

Kod	Test Adı	Sonuç	Referans Aralığı
35883	<b>Menenjit / Ensefalit (ME) Paneli (multiplex-PCR)</b>		
	Escherichia coli KL1	Negatif	
	Haemophilus influenzae	Negatif	
	Listeria monocytogenes	Negatif	
	Neisseria meningitidis	Negatif	
	Streptococcus agalactiae	Negatif	
	Streptococcus pneumoniae	Negatif	
	Cytomegalovirus	Negatif	
	Enterovirus	Negatif	
	Herpes simplex virus 1	Negatif	
	Herpes simplex virus 2	Negatif	
	Human herpesvirus 6	Negatif	
	Human parechovirus	Negatif	
	Varicella zoster virus	POZİTİF	
	Cryptococcus neoformans/gattii	Negatif	

Aetiology of meningitis  
in UK adults (n=638)

Viral	
Enteroviruses	127 (20%)
Herpes simplex virus type 2	52 (8%)
Varicella zoster virus	43 (7%)
Herpes simplex virus type 1	3 (1%)
Epstein-Barr virus	2 (<1%)
Cytomegalovirus	1 (<1%)
Measles	1 (<1%)
Mumps	2 (<1%)
Bacterial	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	53 (8%)
<i>Neisseria meningitidis</i>	29 (5%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (1%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	3 (1%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (<1%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (<1%)
<i>Streptococcus oralis</i>	1 (<1%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 (<1%)
<i>Fusobacterium</i> spp	1 (<1%)
<i>Escherichia coli</i>	1 (<1%)
<i>Pseudomonas</i> spp and <i>Klebsiella</i> spp	1 (<1%)
Positive 16S PCR with no product identified	2 (<1%)
Mycobacterial	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	11 (2%)
Fungal	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	4 (1%)

**VZV menenjit/ensefalitinde BOS proteini  
normal mi yüksek mi?**

**Table 3. Laboratory results for patients with enterovirus, herpes simplex type 2 (HSV-2), or varicella zoster virus (VZV) infection.**

Laboratory result	Patients with enterovirus infection ( <i>n</i> = 22)	Patients with HSV-2 infection ( <i>n</i> = 8)	Patients with VZV infection ( <i>n</i> = 8)
<b>CSF</b>			
Leukocyte count, $\times 10^6$ leukocytes/L <sup>a</sup>	51 (0–1298)	240 (180–2200)	207 (6–450)
Lymphocyte percentage <sup>b</sup>	91 (5–100)	100 (80–100)	100 (90–100)
Protein level, mg/L <sup>c</sup>	640 (100–875)	1205 (611–3704)	974 (581–2616)
CSF:serum glucose ratio <sup>d</sup>	0.6 (0.26–0.76)	0.48 (0.47–0.67)	0.55 (0.4–0.73)
<b>Peripheral blood</b>			
Leukocyte count, $\times 10^9$ leukocytes/L <sup>e</sup>	6.6 (3.6–12.2)	7.9 (5.5–13.9)	7.7 (5.6–15.6)
C-reactive protein level, mg/L <sup>f</sup>	15 (2.1–112.3)	4.6 (2–28)	6.2 (2–22.9)

# Multipleks PCR Platformlarının Menenjit ve Ensefalit Tanısında Kullanımı

Radmard ve ark. çalışmasında (2019)

- Viral etkenler için genel klinik uyum %98,4
- Klinik olarak uyumsuz viral sonuçlar
  - HHV-6 için %76,9 (10/13 vaka)
  - CMV için %50,0 (1/2 vaka)

Viral Target	CSF IgM/IgG	Positive CSF confirmatory testing by IgM/IgG	CSF Quantitative PCR	Positive CSF Quantitative PCR Result
CMV n = 2			2 (100%)	1 (50%)
HHV-6 n = 5	3 (60%)		3 (60%)	2 (66%)
VZV n = 5	4 (80%)	1 (25%)	3 (60%)	2 (66%)

Green ve ark. (2018)

- FilmArray Menenjit/Ensefalit panellinde HHV-6 pozitifliği saptanan 15 hastanın gözden geçirilmiş
  - Latent virüsün subklinik reaktivasyonu
  - Yapılan araştırmalarda üç olguda ciHHV-6 için pozitifliği saptanmış ve virüsün kromozomal entegrasyonu olarak değerlendirilmiş

# Viral Menenjit ve Ensefalit Tanısında PCR Temelli Testler

- Tek bir negatif PCR sonucu tanıyı her zaman ekarte ettirmez
  - Klinik bulgular devam ediyorsa yeni örnekle test tekrarlanmalıdır
- Virüs menenjitlerinin **ilk 3 gününde veya 10. günden sonra alınan örneklerin yanlış negatif sonuç**

**Tablo 9.** BOS'ta bazı viral etkenlerin tanısında PCR yönteminin duyarlılık ve özgüllük değerleri

Etken	PCR	
	Duyarlılık %	Özgüllük %
Cytomegalovirus	82-100	86-100
Enterovirus ve Parechovirus	> 95	> 95
Epstein-Barr virus	> 98.5	100
Herpes simplex virus	> 95	>95
HIV	> 95	>95
Human herpes virus 6	> 95	>94.1
JC Polyomavirus	50-75	98-100
Kuduz virüsü	100	100
Varicella zoster virus	80-95	>95



**Tanı için başka neler yapılabilir?**

# Viral Menenjit ve Ensefalit Tanısında Mikrobiyolojik Test Seçenekleri

Etken	BOS örnekleri için önerilen tanı yöntemi	Ek tanı yöntemi
Adenovirus		PCR, virüs kültürü (plazma, boğaz sürüntüsü)
CMV		IgM (serum), virüs kültürü (kan, idrar, boğaz sür.)
Dengue virus		Virüs kültürü
Enterovirus		Virüs kültürü, RT-PCR (dışkı, boğaz sürüntüsü)
Parechovirus		
EBV		
Herpes simplex virus		
HIV*		Serumda antikor arama testi
HHV6	PCR/RT-PCR	HHV6 IgM (BOS), PCR ve HHV6 IgM (serum)
Influenza virus*		Virüs kültürü (solunum yolu örneklerinde)
JC polyomavirus		
Kızamık virüsü*		IgM (BOS, serum), PCR (nazofarinks sür., idrar)
Kabakulak virüsü*		IgM, IgG (serum), virüs kültürü (tükürük, boğaz)
Parvovirus B19		IgM (BOS, serum)
Kuduz virüsü		Antikor (BOS, serum), RT-PCR ve DFA (tükürük ve deri biyopsisi)
VZV		IgM (BOS, serum)
Rotavirus		Antikor arama (serum), RT-PCR ve antijen (dışkı)
Batı Nil virüsü*	IgM, RT-PCR	IgM (serum), RT-PCR (kan ve idrar)

# Viral Menenjitlerin Tanısında PCR ve Antikor İndeks Testlerinin Tanıya Katkısı

**Table 1**  
Clinical utility of antibody index serology for the diagnosis of viral infections of the central nervous system

Virus	Clinical manifestation of CNS infection	Performance of CSF PCR		Utility of antibody index serology
		Positivity rate	Limitations	
HSV 1/2	Acute HSV encephalitis (HSE)	96–98%	! Significant decline after 7 days of antiviral therapy	! Low sensitivity and little complementary value in the acute phase
	Chronic relapsing HSV encephalitis	Unknown	! Significant decline after 7 days of antiviral therapy	✓ Useful in patients receiving antiviral therapy and in chronic phases of encephalitis (>14 days)
	HSV-triggered autoimmune encephalitis	Low	In PCR-negative cases, it is difficult to distinguish from chronic relapsing HSVE	✓ Intrathecal synthesis of anti-NMDAR antibodies after HSE supports the diagnosis
VZV	Encephalitis	26.5–80%	! Highly variable, dependent on immune status, clinical manifestations and antiviral treatment	✓ Intrathecal antibodies can be found in 80% and contribute to diagnosis Especially important in patients receiving antiviral therapy
	VZV Vasculopathy	30%	A negative PCR does not exclude the diagnosis	✓ Positive in 93% of patients with VZV vasculopathy
CMV	Encephalitis	80–100%	! Presence of CMV genome in CSF can occur in absence of symptomatic infection	! CMV encephalitis occurs in a severely immunocompromised population where serological testing may be less reliable
Flaviviruses	Meningoencephalitis	Very low	! Viral clearance occurs before or soon after onset of neurological symptoms, thus viral genome is no longer detectable in most patients upon presentation	! In PCR-negative cases AI provides the highest level of evidence for diagnosing flavivirus encephalitis
Enterovirus	Meningitis/ Encephalitis Acute flaccid myelitis	95%	Detection is generally limited to species and not serotype-specific	! Cross reactivity with other Flaviviruses warrants specific attention
		EV-D68: 31% EV-A71: 3%	! Explanatory mechanism for low sensitivity is unknown	! Little complementary value
Measles virus	SSPE	Very low	! Very low positivity rate due to lack of extracellular release of viral genome	✓ Recommended in all cases
Influenza virus	Influenza-associated encephalitis/encephalopathy	16–21%	! A negative PCR does not rule out the diagnosis	! Positive AI has been reported in 19% of SSPE cases and IgG antibodies in CSF have been reported in 88%

CMV, cytomegalovirus; HSV1/2, herpes simplex virus type 1 and 2; SSPE, subacute sclerosing panencephalitis; VZV, varicella zoster virus.

85 yaş, erkek

ateş

bilinç değişikliği

nöbet

Bilinç kapalı  
Ateş: 38.1 °C. SS: 20/dk, TA. 146/95 mmHg  
Geçirilmiş SVO. Xarelto kullanıyor.

**VZV Menenjit**

Beyin MR  
Tüm spinal MR

Lomber Ponksiyon

Asiklovir 3x750 mg IV

09:00

WBC: 9.75  
Hb: 11.7  
PLT: 301  
CRP: 50  
PCT: 0.11  
Kre: 1.6  
Na: 141  
K: 3.7

11:00

14:00

Bulanık  
Glc: 63 (103)  
Protein 260 mg/dL  
Eritrosit: 60  
WBC: 272  
%80 lenfosit  
%18 monosit  
%2 nötrofil.

31/07/2018

85 yaş, erkek

## VZV Menenjitisi

ateş

bilinç değişikliği

nöbet

Bilinç kapalı  
Ateş: 38.1 °C. SS: 20/dk, TA. 146/95 mmHg  
Geçirilmiş SVO. Xarelto kullanıyor.

Beyin MR  
Tüm spinal MR

Lomber Ponksiyon

Beyin MR  
Tüm spinal MR

09:00

WBC: 9.75  
Hb: 11.7  
PLT: 301  
CRP: 50  
PCT: 0.11  
Kre: 1.6  
Na: 141  
K: 3.7

11:00

14:00

Bulanık  
Glc: 63 (103)  
Protein 260 mg/dL  
Eritrosit: 60  
WBC: 272  
%80 lenfosit  
%18 monosit  
%2 nötrofil.

07/08/2018

Asiklovir 3x750 mg IV

**Spinal kordda Th8-Th10 seviyeleri arasında marjinal T2A hafif hiperintens, kontrast tutulumu gösteren myelit ile uyumlu lezyon alanları ve yer yer kauda equina kökleri arasında noktasal kontrastlanmalar.**

## Infectious agents associated with intrinsic myelopathy

Viruses
Adenovirus
Coxsackie virus
Cytomegalovirus
Dengue
Echovirus
Enterovirus D68
Enterovirus 71
Epstein-Barr virus
Hepatitis A, B, C, and E viruses
Herpes simplex virus types 1 and 2
HIV type 1
Human herpesvirus 6
Human T-cell lymphotropic virus types I and II
Influenza virus
Japanese encephalitis virus
JC virus
Lymphocytic choriomeningitis virus
Measles
Mumps
Parvovirus B19
Poliovirus (types 1, 2, and 3)
Rabies virus
Rubella
Tick-borne encephalitis virus
Varicella-zoster virus
West Nile virus
Atypical Bacteria
<i>Bartonella henselae</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Brucella species</i>
<i>Leptospira species</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Rickettsia rickettsii</i>
<i>Salmonella paratyphi</i>
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Tropheryma whippelii</i>
Parasites
<i>Echinococcus granulosus</i>
<i>Gnathostoma spinigerum</i>
<i>Schistosoma haematobium</i>
<i>Schistosoma japonicum</i>
<i>Schistosoma mansoni</i>
<i>Taenia solium</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Trypanosoma brucei</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>
Fungi
<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>
<i>Candida species</i>
<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>

**Asiklovir 14 güne tamamlandı**

**Hematolojik-onkolojik değerlendirme**

**Fizik tedavi ile ayaktan takip**



# Bu olgudan ne öğrendik?

**SSS Enfeksiyonlarında Viral Etyoloji**

**VZV ensefalitinde döküntü olmayabilir, BOS proteini yüksek olabilir**

**BOS/serum antikor indeksinin tanıda yeri**

**Transvers myelit gibi komplikasyonlar açısından**

**uyanık olunmalı**

# Olgu 3

42 yaş, Erkek

Ateş

Halsizlik

Şiddetli baş ağrısı

Bilinç açık, Ateş: 37.8 °C, Nabız: 101/dk, SS: 20/dk, TA: 160/97 mmHg  
GKS: 15, ense sertliği pozitif,  
Orofarenks hiperemik, LAP yok

Beyin MR

08:00

21/06/2023

WBC: 8.5 K/mcL  
Nötrofil: %91  
Hb: 14.3  
PLT: 198  
CRP: 5  
PCT: 0.09

*S. pyogenes* antijen: Pozitif

10:00

Infra ve supratentorial  
alanda leptomenigeal  
tutululum

42 yaş, Erkek

Ateş

Halsizlik

Şiddetli baş ağrısı

Sinüs cerrahisi (Kasım 2022), Sol ön kol kırığı (Aralık 2017)

Bilinç açık, Ateş: 37.8 °C, Nabız: 101/dk, SS: 20/dk, TA: 160/97 mmHg  
GKS: 15, ense sertliği pozitif, Kernig pozitif, Brudzinski negatif  
Orofarenks hiperemik, LAP yok

Beyin MR

08:00

21/06/2023

WBC: 8.5 K/mcL  
Nötrofil: %91  
Hb: 14.3  
PLT: 198  
CRP: 5  
PCT: 0.09

S. pyogenes antijen: Pozitif

10:00

Infra ve supratentorial  
alanda leptomenigeal  
tutululum

Kan kültürü  
Boğaz kültürü

**Sizce ilk yapılması gereken nedir?**

**Ampirik antibiyotik?  
Lomber ponksiyon mu?**

42 yaş, Erkek

Ateş

Halsizlik

Şiddetli baş ağrısı

Sinüs cerrahisi (Kasım 2022), Sol ön kol kırığı (Aralık 2017)

Bilinç açık, Ateş: 37.8 °C, Nabız: 101/dk, SS: 20/dk, TA: 160/97 mmHg  
GKS: 15, ense sertliği pozitif, Kernig pozitif, Brudzinski negatif  
Orofarenks hiperemik, LAP yok

**MENENJİT PANELİ (PCR)**

Negatif

08:00

WBC: 8.5 K/mcL  
Nötrofil: %91  
Hb: 14.3  
PLT: 198  
CRP: 5  
PCT: 0.09

S. pyogenes antijen: Pozitif

Beyin MR

10:00

Infra ve supratentorial  
alanda leptomeningeal  
tutulum

Kan kültürü  
Boğaz kültürü

Lomber Ponksiyon

11:00

Bulanık  
Basınç: 62 cm H<sub>2</sub>O  
Glc: 28 (KG: 130) mg/dL  
Protein 186 mg/dL  
Eritrosit: 10  
WBC: 900  
%99 nötrofil  
%1 lenfosit  
Mikroskopi: 1-3 PMNL ve  
Gram pozitif kok

**Seftriakson 2x2 g IV + vankomisin 4x500 mg IV**

42 yaş, Erkek

Ateş

Halsizlik

Şiddetli baş ağrısı

Sinüs cerrahisi (Kasım 2022), Sol ön kol kırığı (Aralık 2017)

Bilinç açık, Ateş: 37.8 °C, Nabız: 101/dk, SS: 20/dk, TA: 160/97 mmHg  
GKS: 15, ense sertliği pozitif, Kernik pozitif, Brudzinski negatif  
Orofarenks hiperemik, LAP yok

Kan kültür paneli:  
*Streptococcus sp.*

Kan kültürü: Gram (+) kok

BOS kültürü: *S. mitis*

Kan kültürü: *S. mitis*

22/06/2023

23/06/2023

08:00

WBC: 8.5 K/mcL  
Nötrofil: %91  
Hb: 14.3  
PLT: 198  
CRP: 5  
PCT: 0.09

WBC: 15.7 K/mcL  
Nötrofil: %87  
Hb: 12.9  
PLT: 181  
CRP: 283  
PCT: 22

Seftriakson 2x2 g IV + vankomisin 4x500 mg IV



**MİKROBİYOLOJİ**

Örnek Türü : Kan kültürü

Sonuç Onay Tarihi : 23/06/2023 16:48

Kan Kültürü (Aerop / Anaerop).

**Mikroskopik İnceleme**

GRAM BOYAMA: Gram pozitif kok görüldü.

**Kültür Sonuçları***Streptococcus mitis***Antimikrobiyal Duyarlılık Testi**

Antibiyotik Adı	MİK(ug/mL)	YORUM
Ampisilin		DUYARLI, SD
Benzil penisillin	0,047	DUYARLI, SD
Sefepim		DUYARLI, SD
Seftriakson (menenjit dışı)		DUYARLI, SD
Sefuroksim, IV		DUYARLI, SD
Yüksek düzey gentamisin		DUYARLI, SD

**MİKROBİYOLOJİ**

Örnek Türü : Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

Sonuç Onay Tarihi : 23/06/2023 16:49

Kültür, BOS

**Mikroskopik İnceleme**

GRAM BOYAMA: 100x büyütmede her alanda 1-3 polimorf çekirdekli lökosit ve Gram pozitif kok görüldü.

**Kültür Sonuçları***Streptococcus mitis***Antimikrobiyal Duyarlılık Testi**

Antibiyotik Adı	MİK(ug/mL)	YORUM
Ampisilin		DUYARLI, SD
Benzil penisillin	0,064	DUYARLI, SD
Sefepim		DUYARLI, SD
Seftriakson (menenjit)		DUYARLI, SD
Sefuroksim, IV		DUYARLI, SD
Yüksek düzey gentamisin		DUYARLI, SD



**Neden *S. mitis*?**

## Neden *S. mitis*?

**Kranial MR:** Yeniden yorumlandı

**KBB ile görüldü.**

**Paranasal sinüs:** Sağ nazoetmoidal çatıda heniş kemik defekti (22 mm x 7 mm).  
Bulgular dura herniasyonu, BOS fistülünü destekliyor

**Kasım 2022 sinüs cerrahisi patolojisi:** Solunum epiteli ile döşeli mukozal dokularda matür glial doku ve içerisinde dejeneratif corpora amylocea birikimleri

**Şimdi ne yapılmalı?**

**Antibiyotik tedavisi deęiştirilmeli mi?**

**Cerrahi zamanlama?**

# Bu olgudan ne öğrendik?

Kültürün önemi. Multipleks PCR panelinin kısıtlılığı

Klinik tablonun yorumlanması

Öykünün önemi ve detaylandırılması

Karıştırmaya DİKKAT! *S. pyogenes*

# Olgu 4

**OLGU 4:** 24 yaşında kadın hasta, hava trafik kontrolörü.

Psikiyatri kliniğinde yatan hasta ateşinin 38,3°C olması ve konfüzyon gelişmesi nedeniyle infeksiyon hastalıkları kliniğine danışılıyor (Cumartesi Saat:21:00).

Hasta değerlendirilmek üzere Cebeci Hastanesi psikiyatri kliniğinden acil servise transfer ediliyor.

Bilinç açık ancak koopere ve oryante değil. Hastadan anamnez alınamıyor.

Annesinden alınan öykü: Daha önce sağlıklı olan hastada son iki aydır ciddi davranış bozuklukları söz konusu. Bir haftadır şizofreni tanısı ile psikiyatri servisinde KKK'da yatıyor.

Antibiyotik kullanım öyküsü yok.

**FM:** Ateş: 38.2°C, N:90/dk, KB:110/75mmHg

Bilinç açık, kooperasyon ve oryantasyon bozuk.

Ense sertliği: (+++) Kernig (+) Brudzinski (+)

Yaygın kas rijiditesi var (ilaca bağlı katatonik?)

Diğer sistem muayeneleri doğal.

**Ön Tanı?**

**LAB:** BK: 4000/mm<sup>3</sup>, %65 PMNL, PLT:250.000/mm<sup>3</sup>

Biyokimya: AST:55 U/L ve ALT:48 U/L ESR: 65mm Diğer parametreler normal

# Etiyoloji

## Bakteriyel:

*Mycobacterium tuberculosis*

*Brucella spp*

*Treponema pallidum* (sifilis)

*Borrelia burgdorferi* (Lyme hastalığı)

*Tropheryma whipplei* (Whipple hastalığı)

*Actinomyces spp.* (parameningeal)

*Nocardia spp* (beyin apsesi ile birlikte)

## Fungal:

*Cryptococcus neoformans*

*Histoplasma capsulatum*

*Blastomyces dermatitidis*

*Coccidioides immitis*

*Sporothrix schenckii*

*Aspergillus spp.*

*Candida spp*

## Viral:

*HIV*

*Enterovirus*

*Echovirus*

## Paraziter:

*Toxoplasma gondii*

*Taenia solium*

*Angiostrongylus cantonensis*



## Otoimmün

*Granulomatöz poliangiitis*

*Romatoid artrit*

*Sjogren*

*Sarkoidoz*

*Still Hastalığı*

*Primer SSS angiitis*

*IgG4 hastalığı*

*İdiopatik hipertrofik pakimenenjit*

*Behçet Hastalığı*

*Vogt–Koyanagi–Harada Hastalığı*

## Neoplastik

*Meningeal karsinom*

*Meningeal lenfomatozis*

*Lösemik infiltrasyon*

*Meningeal gliomatozis*

*Diğer primer SSS tümörleri (ependimom, germinom)*

## Kimyasal:

*Kraniofaringiyom*

*Dermoid / epidermoid kist*

# Ne Yapmalı?

## Ayrıntılı Anamnez:

*Semptomlar, süresi, şiddeti, seyri*

*Diğer sistemlere ait belirtiler*

*Seyahat öyküsü*

*Yaban hayatı ile temas*

*Hayvan teması*

*İlaç kullanımı (yasal/yasal olmayan)*

*Altta yatan hastalıklar*

*Bağışıklık baskılanması (tipi, süresi, derecesi)*

*HIV/AIDS riskli davranışlar*

*Aile öyküsü (inflamatuvar hastalıklar)*

## Fizik Muayene:

*Nörolojik muayene*

*Göz muayenesi*

*Diğer sistemler (ciltte nodüler lezyonlar: Kriptokok)*

## Görüntüleme:

Kraniyal BT: Kitle, hidrosefali, LP kontrendikasyonu

Biyopsi planlanması/uygulanması

Kontrastlı Kranial MRI: BT'den daha yol gösterici

Pakimeningjit: IgG4 hastalığı, yeni LP, intrakraniyal hipotansiyon

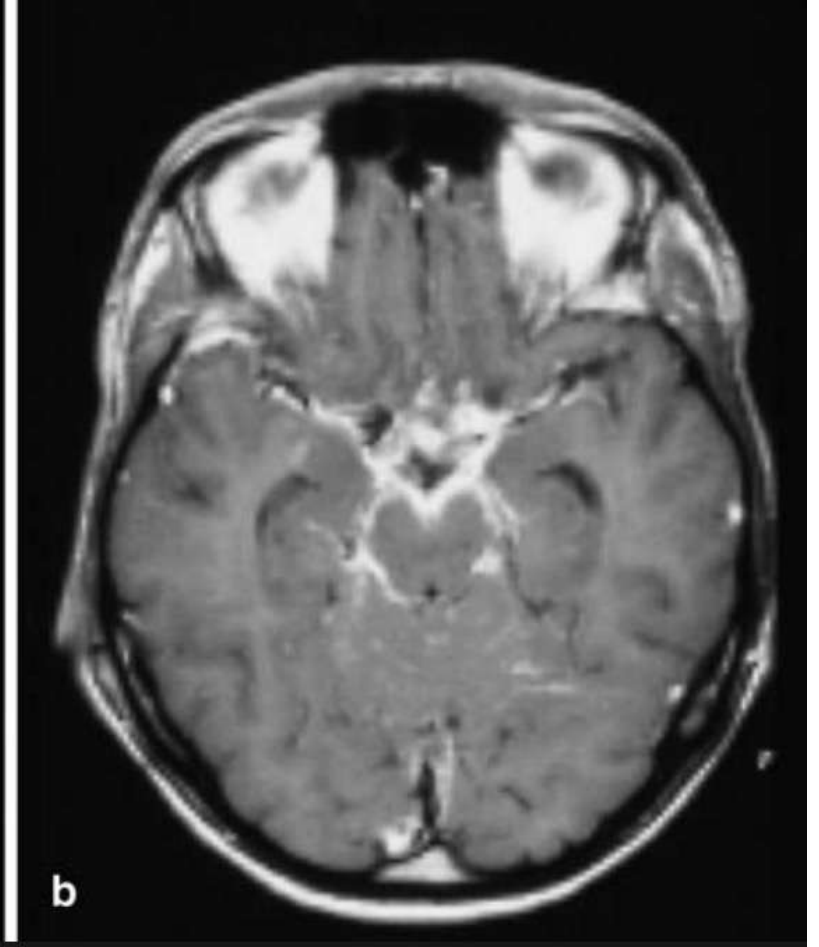
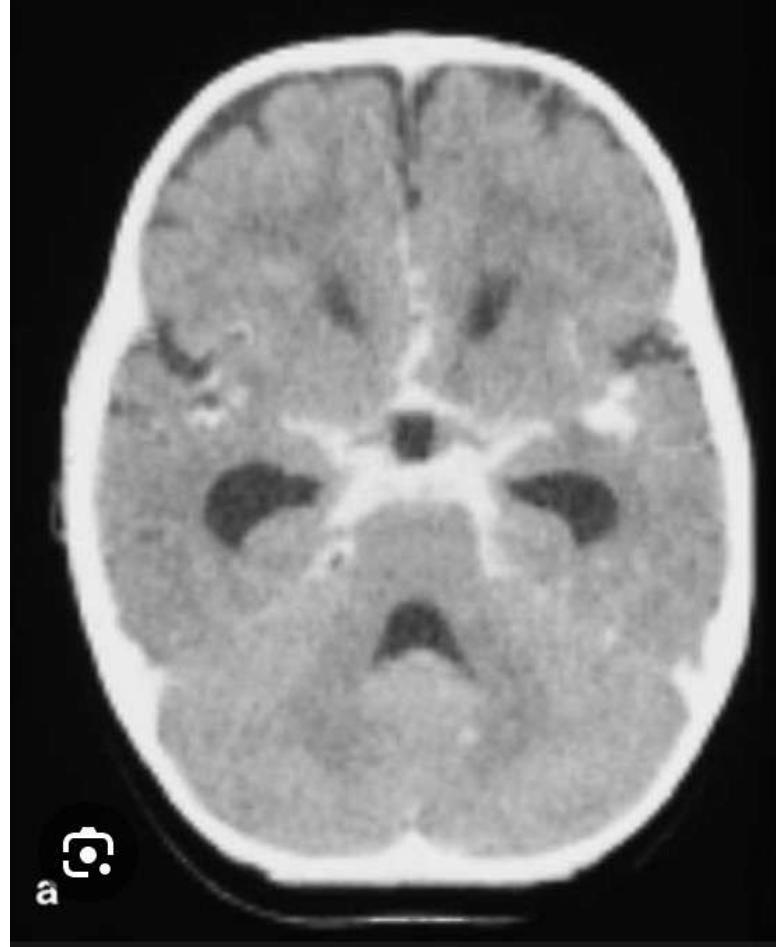
Beyin absesi, kitle, hidrosefali, granülom, kafa çifti tutulumu

Biyopsi planlanması/uygulanması

Vücut görüntülemesi: Lenfoma, Sarkoidoz, Vaskülit, Malignite...

## Kranial Görüntüleme:

Kontrastlı Kranial BT: Bazal sisternalarda hafif kontrast tutulumu ve obliterasyon, hafif hidrosefali, kafa kaidesinde belirgin olmak üzere leptomeningeal tutulum. Kitle etkisi yok. Kanama veya enfarkt bulgusu yok.



<b>Basınç mmH2O</b>	<b>Görünüm</b>	<b>Hücre sayısı</b>	<b>Hücre tipi</b>	<b>Protein mg</b>	<b>Şeker mg</b>	<b>Klor mEq/L</b>
<b>300 mm</b>	<b>Opelesan Sarımsı</b>	<b>200</b>	<b>%95 lenfosit</b>	<b>800 mg</b>	<b>20 mg/dL (EKŞ:150)</b>	<b>110 mEq</b>

BOS gram incelemesi: Negatif

BOS metilen mavisi incelemesi: Negatif

**Ön Tanı?**

BOS EZN Negatif

BOS Brusella agglütinasyonu: Negatif (ertesi gün)

BOS 24 saat bekletildi: Fibrin ađı (+)

Fibrin ağından EZN boyası:

