



*Toplantı sunumları
Dr.Şöhret Aydemir*

Santral sinir sistemi enfeksiyonları

Dr.Şöhret Aydemir



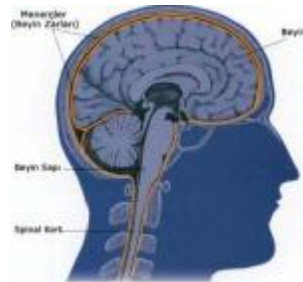
Santral sinir sistemi enfeksiyonları

- Klinik görünümüne göre
 - Akut
 - Subakut
 - Kronik
- Etken mikroorganizmanın virulansı
- Enfeksiyonun lokalizasyonu



Santral sinir sistemi enfeksiyonları

- Menenjit
- Ensefalit
- Fokal santral sinir sistemi sendromları
 - Beyin absesi
 - Subdural ampiyem
 - Epidural abse vb...



Menenjit

Akut menenjit:

Ateş, baş ağrısı, menengismus ve mental durumda değişiklikler

Başlangıcından itibaren saatler içinde / birkaç gün içinde tıbbi tedavi

Subakut veya kronik menenjit:

başlangıcı daha yavaş seyirli, ateş daha düşük, letarji ve beceri kaybı ile seyreden:

ateş, baş ağrısı, menengismus ve mental durumda değişiklikler

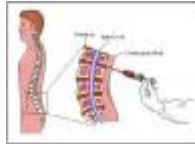
Başlangıcından itibaren haftalar/aylar/ yıllar sonra



Menenjit

ciddi,
hızlı ilerleyen,
kalıcı nörolojik hasarlar bırakan
hızlı tanı ve tedavi gerektiren durumlarda
klinik bulgular düşündürüyorsa acilen

→ Lomber ponksiyon (LP)



Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

- Basınç : 50-195 mm H₂O
- Görünüm : Berrak
- Hücre : 0-5 / mm³ (beyaz küre)
- Protein : 15-45 mg/dL,
- yenidoğan N : ort. 90 mg/dL
- Glikoz : 45-85 mg/dL



Akut Menenjit

- Enfeksiyöz etkenler:
- Bakteriler
- Virüsler
- Rickettsiae
- Protozoa ve Helmitler



Akut Menenjit

Bakteriyel Etkenler

Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Streptococcus pneumoniae
Listeria monocytogenes
Escherichia coli
Streptococcus agalactiae
Propionibacterium acnes
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Enterococcus spp
Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella spp.

- *Acinetobacter spp.*
- *Viridans streptococci*
- *Streptococcus bovis*
- *Fusobacterium necrophorum*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus suis*
- *Pasteurella multocida*
- *Capnocytophaga canimorsus*
- *Nocardia spp*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Spiroketler
- *Treponema pallidum*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Leptospira spp*



Akut Bakteriyel Menenjit

(Akut pürülan menenjit)

Etkileyen faktörler

Yaş

< 1 ay

1-23 ay

2-50 yaş

>50 yaş

- Sık görülen bakteriyel patojenler
- *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella spp*
- *S. agalactiae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*
- *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*
- *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*,
- *L. monocytogenes*, aerobic gram-negative bacilli
-



Akut Bakteriyel Menenjit (Akut pürülan menenjit)

- Etkileyen faktörler
 - **Bağışıklığı baskılanmış hastalar**
 - **Kafa kaidesi kırığı olanlar**
 - **Kafa travması/beyin op geçirenler**
 - **BOS şanti bulunanlar**
 -
- Sık görülen bakteriyel patojenler
 - *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*,
 - *L. monocytogenes*, aerobic gram-negative bacilli (including *P. aeruginosa*)
 - *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, group A β -hemolytic streptococci
 - *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, aerobic gram-negative bacilli (including *P. aeruginosa*)
 - *S. epidermidis*, *S. aureus*, aerobic gram-negative bacilli (including *P. aeruginosa*), *P. acnes*



Bakteriyel Etkenlerin Dağılımı (ABD 1998-2000)

Etken organizmalar	Sıklık (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	61
<i>Neisseria meningitidis</i>	16
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Listeria monocytogenes</i>	2

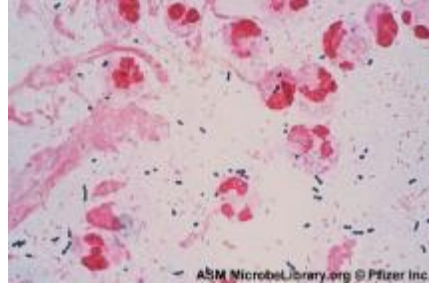


Streptococcus pneumoniae

- En sık
- Mortalite %19-26,
- nörolojik komplikasyonlar

enfeksiyon odağından :

- Pnömoni,otitis media,
- mastoidit, sinuzit ve endokardit
- Kafa kaidesi kırığı ve BOS sızıntısı olanlarda en sık etken



Neisseria meningitidis

- Çocuk ve genç erişkinlerde
- Mortalite %3-13
- %98 sporadik
- Amerika'da:
Serogrup C %35
Serogrup B %32 (İtalya %75)
Serogrup Y %26
- 2000 yılı Hacı adaylarında serogrup W135 salgın



Neisseria meningitidis

Patogenezde:

Nazofarinks taşıyıcılığı

Solunum yolu enfeksiyonları (influenza vb..)

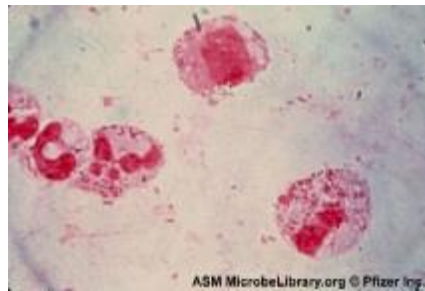
Kompleman sisteminde; 'Membrane attack complex' eksikliği (%39)

properdin eksikliği (%6)



Haemophilus influenzae

- 6 yaşından küçüklerde
- 1978-1981'de %48 iken 2000'de %7
- Mortalite %3-6
- %90 kapsüler tip B
- 2. ay *H. influenzae* tip B konjuge aşının lisans almasıyla azaldı.



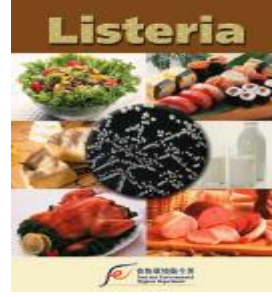
Listeria monocytogenes

1 aydan küçük ve 60 yaştan
yaşlılarda

Mortalite %15-29

%80 serotip 1/2b ve 4b

Pastörize gıdaların tüketimi
artıkça daha az görülmekte



Streptococcus agalactiae

- Yenidoğan ve 60 yaşın üstünde
- Mortalite %7-27
- Gebelerde %15 vajinal %35 rektal kültür
- (asemptomatik taşıyıcı)
- Subtip III en sık



AKUT BAKTERİYEL MENENJİT

TANISI



BOS bulguları

- Açılış basıncı: 200-500 mmH₂O
- Görünüm: bulanık
- Beyaz küre: 1000-5000/mm³ (100-10000)
- Nötrofil yüzdesi: >%80
- Protein: 100-500 mg/dL
- Glikoz: 40 mg/dL
- BOS/serum glikoz oranı: 0.4
- CRP: >100 ng/mL
- Prokalsitonin: >0.5 ng/mL



Gram Boyama

Şarttır

BOS

- bulanık ise: doğrudan preparat (en az 2)
- berrak ise: santrifüj/ **sitospin**le hazırlanan preparatlar

%60-90 oranında pozitif

(antimikrobiyal kullanımı varsa %40-60)

Bakteri yoğunluğu

(>10⁵ cfu/ml: %97 pozitif

< 10⁵ cfu/ml: %25 pozitif)



Gram Boyama

Etken bakteri

- Pnömonokoksik menenjit: %90
- *H. influenzae* menenjiti: %86
- Meningokoksik menenjit: %75
- *Listeria* menenjiti: %30

Önerilen:Ek olarak **Metilen mavisi** ile boyamak

Akridin Oranj Boyası: biraz daha duyarlı olabiliyor

(antibiyotik kullananlarda)

Dezavantajı:Floresans mikroskobu



Kültür

Şart. Altın standart

Acilen ekilmeli. Mümkünse hasta başı.
(hipotonik BOS, nötrofiller parçalanır)

Oda ısısında 1. saatte: %32, 2. saatte: %50

Kesinlikle buzdolabında bekletilmez

N. meningitidis, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*

Isı değişikliğinden etkilenir

Biyogüvenlik önlemlerine dikkat edilmeli(santrifüj ve kültür)

N. meningitidis !



Kültür

<1 ml hacimde gelen örnekler:

Hücre sayımı

-sayma kamarasında mm³

-Lökosit esteraz aktivitesi (Bakteriyel menenjitlerde duyarlılığı %73)

Vorteks ile karıştırılıp steril pipet ile

çikolata agar ve %5 koyun kanlı agar by.

santrifüjlemeden 1-2 damla damlatılarak ekilir

En az 2 preparat hazırlanır



Kültür

>1 ml ise:

10 dk 1500 Xg santrifüjlenir.

Üst sıvı ayrılır dipteki 0.5-1.0 ml'lik çöküntü alıkonur.

Vorteks ile çöküntü karıştırılıp steril pipet ile
çikolata agar ve %5 koyun kanlı agar by.

1-2 damla damlatılarak ekilir

(otomatize kan kültür sistemleri)

En az 2 preparat hazırlanır

35°C -37°C de %5-10 CO₂ 72 saat



Kültür

Bakteriyel menenjitli olguların %80'i kültürde ürer

Antibiyotik kullanımı varsa: başarı %50 azalır.

Uygun antimikrobiyal tedavi alıyor ise

meningokok 2 saat

pnömokok 4 saat sonra BOS dan temizlenir



Hızlı tanı testleri

Bakteriyel antikorları içeren serumlar:
hücre duvar komponentleri ve kapsül polisakkaritleri
gibi bakteriyel antijenleri saptar

Yanlış pozitif/yanlış negatif

Lateks aglütinasyon testleri

- *H. influenzae* tip B %78-100
- *S. pneumoniae* %67-100
- *S. agalactiae* %69-100
- *N. meningitidis* %50-93 (grup B meningokokları kapsamaz)



Nükleik Asit Testleri (NAT)

PCR;

- Konvansiyonel PCR

16SrRNA hedefleyen geniş spektrumlu (*S. pneumoniae*,
H. influenzae ve *N. meningitidis*)

Duyarlılık % 64, özgüllük %98

- Real time PCR

Duyarlılık %86, özgüllük %98

Worldwide Journal of Agricultural Sciences, 2010; 1(4): 27-36



ORIGINAL ARTICLE

Broad-range real time PCR and DNA sequencing for the diagnosis of bacterial meningitis

SUSANNA DELTICH¹, LASRETTI N. PEDERSEN¹, LEONE BODERPHANT¹, RICCARDO OLIVIERI¹, MIRELLA B. SELLANI¹, DIANA K. AMBROSIO¹ & LARISSA L. BRAGA¹

From the ¹Department of Agronomy, Phytoclimatic Research Center (CITA), Federal University of Paraná, Marumbi, Paraná, Brazil; ²Department of Clinical Microbiology, Hospital Regional, Paraná University (UNIPAR), and ³Instituto de Física, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil



Spiroketal Menenjit

- *Treponema pallidum*
- *Borrelia burgdorferi*



Treponema pallidum

Sifilizli hastada sss tutulumunu göstermek için tek bir test yeterli değil.

BOS;

- **VDRL (duyarlılığı az)**

serumda

VDRL

TP-IgG ve IgM (ELISA)

FTA-ABS (özgül)



NAT

Akut semptomlu nörosifiliz
olgularında
BOS'da *T. Pallidum* DNA
saptanması

Journal of Clinical Microbiology, 2004, 42, 11, 3111-3114
DOI: 10.1128/JCM.42.11.3111-3114.2004
Copyright © 2004, American Society for Microbiology, All Rights Reserved.

Clinical Value of *Treponema pallidum* Real-Time PCR for
Diagnosis of Syphilis*

R. Deymeer,^{1,2} J. J. van der Bruggen,³ H. J. C. de Vries,^{2,3} H. S. A. Donders,⁴
R. A. Coutinho,⁵ and S. M. Brouwer^{1,2}

Nucleic Acid Laboratory, JIB, Oostvaarderslaan 1, 3720 XG Zevenhuizen, The Netherlands; ²Department of Microbiology, University Hospital Groningen, Groningen, The Netherlands; ³Department of Microbiology, University Hospital Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁴Department of Neurology, University Hospital Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁵Department of Microbiology, University Hospital Groningen, Groningen, The Netherlands

Tanı: BOS da protein, lökosit
artışı ve uygun klinik ve
serolojik bulgular ile
konulur



Borrelia burgdorferi

Lyme menenjitinde tanı **klinikle** beraber

BOS bulguları:

- %75 olguda pleositoz (%90 lenfosit)
- Protein artar
- Glukoz normal

Serumda *B. burgdorferi* antikoru (IgM ve IgG)
(**ELISA** ve Western Blot)

PCR



KRONİK BAKTERİYEL MENENJİT

TANISI



Kronik bakteriyel menenjit

Etkenler:

Mycobacterium tuberculosis

Brucella spp

Treponema pallidum

Borrelia burgdorferi



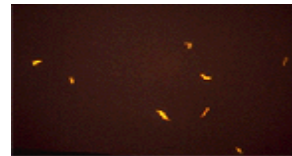
Tüberküloz Menenjit Laboratuvar Tanısı

- Mikrobiyolojik tanı
 - Mikroskopik inceleme
 - Kültür
- Moleküler tanı
 - Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)
- İmmünolojik temelli testler
 - Tüberkülin deri testi (TDT)
 - İn-vitro interferon gama salınım (IGRA) testleri



Mikroskopik İnceleme

- **Asido rezistan boyama**
 - **Karbol fuksin**
 - Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN)
 - Kinyoun
 - **Florokrom**
 - Auramin-Rodamin
- Mikroskopik incelemede bakterinin görülebilmesi için incelenen örneğin yaklaşık 10^4 basil içermesi gereklidir. Bu nedenle boyama yöntemlerinin duyarlılığı düşüktür (%20-80).
- (Boyalı inceleme ile diğer mikobakteri türlerinin *M.tuberculosis*'den ayrılamaması yöntemin bir başka dezavantajıdır.)



Kültür

- Tüberküloz tanısında altın standarttır.
- **Katı besiyerleri**
 - Löwenstein-Jensen
 - Middlebrook 7H10 agar
- **Otomatize ticari sistemler**
- Ekim yapılan örnekte 10-100 canlı basil bulunması kültürde üreme olması için yeterlidir.
- En az 6 ml BOS örneği gerekir
- 2-4 hafta enkübasyon



Moleküler Tanı

- Mikroskopik incelemenin duyarlılığı düşüktür, kültür ise geç sonuç vermektedir.
- Nükleik asit amplifikasyon testleri ile 2-3 saat içinde sonuç alınmaktadır.
- Bu nedenle son yıllarda *M.tuberculosis*'in DNA'sının direkt olarak hastalık örneklerinden saptandığı PCR yöntemleri tanı amacıyla kullanılmaktadır.
- Direkt bakışı pozitif solunum örneklerinde duyarlılık ve özgüllük >%95
- Solunum dışı örneklerde (örn. **BOS**) ve direkt bakışı negatif örneklerde duyarlılık düşük



İmmünolojik Temelli Yöntemler

- Özgül hücresele bağışıklık yanıtını araştıran testlerdir
- Enfeksiyona karşı aşırı duyarlılık reaksiyonunu gösterir.
- Pozitif test kişinin *M.tuberculosis* ile enfekte olduğunu gösterir.
- Kişinin aktif olarak hasta olup olmadığı konusunda bir fikir vermez.
- **Tüberkülin Deri Testi (PPD)**
 - TDM enfeksiyonlarına ve aşıya bağı yalancı pozitiflik
 - İmmün yetmezliğı olan tüberkülozlu hastalarda ise yalancı negatiflik
- **İn-vitro IFN-g salınım (IGRA) testleri**
 - *M.tuberculosis*'e spesifik ESAT-6 ve CFP-10 proteinleriyle uyarılan özgül T lenfositlerin salgıladığı in-vitro IFN-g'yı saptayan testlerdir.
 - Aşıya ve TDM enfeksiyonlarına bağı yalancı pozitif yanıtlar (genellikle) görülmez.



Brusellar menenjit Laboratuvar tanısı

Nörobruselloz : Bruselloz %5-10
(çocuklarda daha çok menenjit tablosu gelişir)

BOS

- basıncı yüksek, berrak lenfositik pleositoz, glikoz normal, protein yüksek.

- **Kültür:** %22-33 üreyebilir

Uzun enkübasyon gerekli. (48-72 saatten uzun) %10 CO₂

Biyogüvenlik kabininde çalışılmalıdır!

(otomatize kan kültür sistemlerinden de faydalanmalı)

Aynı zamanda kan kültürü önerilir



Brusellar menenjit Laboratuvar tanısı

Serolojik tanı:

Rose Bengal testi: BOS ve serumdan

Standart Aglütinasyon Testleri: serumdan

ELISA: serumdan
duyarlılığı SAT'dan daha yüksek



1025

SHORT REPORT

Real time polymerase chain reaction: a new powerful tool
for the diagnosis of neurobrucellosis

J D Colmenero, M I Queipo-Ortuño, J M Reguera, G Basco, J A Salazar, P Morata

J Affect Neurolog Psychiatry 2005;74:1025-1027. doi: 10.1136/jnnp.2004.049411

NAT

Real Time PCR yüksek duyarlılık ve özgüllük

