

Çocuk Acil Serviste Akut Bakteriyel Menenjit Öngörmede Laboratuvar Testlerinin Etkinliği

The Effectiveness of Laboratory Tests for Predicting Acute Bacterial Meningitis in Pediatric Emergency Department

Gamze Gökalp¹, Alkan Bal¹, Yüksel Bıçlıoğlu¹, Fulya Kamit Can², Neslihan Zengin², Murat Anıl¹, Ayşe Berna Anıl³

¹Izmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye

²Izmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

³Izmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Kliniği Ve İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çocuk acil servisinde akut bakteriyel menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon yapılan çocuklarda laboratuvar tetkiklerinin tanıdaki yerinin araştırılması.

Yöntemler: 01.01.2008 – 31.12.2013 yılları arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi'nde akut bakteriyel menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon yapılan çocukların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Başvuru öncesi antibiyotik kullanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Olgular 3 grup altında toplanmıştır: Normal beyin omurilik sıvısı (BOS), aseptik menenjit ve akut bakteriyel menenjit. Bu üç grubun laboratuvar tetkikleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 632 olgu (ortalama yaş: 42,2 ± 0,8 ay; minimum: 1 ay; maksimum: 210 ay; 387 erkek) çalışmaya dahil edildi. Toplam 205 olguda (%32,4) normal BOS bulguları, 401 olguda (%63,4) aseptik menenjit ve 29 olguda (%4,6) akut bakteriyel menenjit saptandı. Akut bakteriyel menenjit grubunda serum prokalsitonin düzeyi yüksek ve BOS glikoz düzeyi düşük saptandı ($p < 0,05$). Serum prokalsitoninin (< 24 ng/mL) ve BOS glikozunun (< 49 mg/dL) duyarlılıkları %95 ve %51,8; özgüllükleri %92 ve %70,6 olarak saptandı. Periferik kandaki lökosit ve nötrofil sayıları, serum C-reaktif protein düzeyi, BOS lökosit sayısı ve protein düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Acil serviste lomber ponksiyon yapılan çocuk olguların çok az bir kısmında akut bakteriyel menenjit saptanmıştır. Serum prokalsitonin ölçümü çocuk acil servisinde akut bakteriyel menenjiti ayırt etmede etkin bir laboratuvar testi olarak öne çıkmıştır. CAYD 2015;2(1):19-24.

Anahtar Kelimeler: Menenjit, prokalsitonin, BOS glikoz, Çocuk Acil

SUMMARY

Objective: To evaluate the accuracy of laboratory tests in identifying children who had lumbar puncture for suspected bacterial meningitis in the ED.

Methods: Retrospective review of the medical records of children with preliminary diagnosis of acute bacterial meningitis and had a lumbar puncture between January 1st, 2008 and December 31st, 2013. All patients presenting to the emergency department (ED) of İzmir Training and Research hospital during the study period. Children who received antibiotics prior to admission to the ED were excluded. The patient population was stratified into three group based on the results of cerebrospinal analysis and culture (CSF); normal, aseptic meningitis, and bacterial meningitis. The results of all laboratory tests were compared between the groups.

Results: We enrolled 632 patients. The mean age was 42.2 ± 0.8 month (range 1-210 months) and 387 were males. Normal CSF was noted in 205 patients (32.4%), aseptic meningitis 401 patients (63.4%), and 29 (4.6%) had bacterial meningitis. Children with acute bacterial meningitis had a higher level of procalcitonin and lower levels of CSF glucose

Kayıt Tarihi: 22.01.2015

Kabul Tarihi: 07.03.2015

than children with aseptic meningitis and children with normal CSF ($P<0.05$). The sensitivity of serum procalcitonin < 24 ng/ml and CSF glucose < 49 mg/dl were 95% and 51.8%, specificity was 92% and 70.6% respectively. No significant difference was noted between the groups for total white blood cell count, neutrophil count, serum C-reactive protein, CSF leukocytes or protein level ($P>0.05$).

Conclusion: Our study results are limited by the small number of patients with acute bacterial meningitis was small in our study population. However, serum procalcitonin appears to accurately identify the majority of children with acute bacterial meningitis in the ED. CAYD 2015;2(1):19-24.

Keywords: Menengitis, procalcitonin, CSF glucose, Pediatric emergency

GİRİŞ

Bakteriyel menenjit çocuklardaki ciddi enfeksiyonlarından biridir. Akut ve kronik çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Etkili tedavi başlanmayan hastalarda mortalite ve morbidite yüksektir (1). Acil servise başvuran bir çocukta ateş yüksekliği ve meningeal irritasyon bulgularının varlığı akut bakteriyel menenjitin klasik bulgularıdır (2). Ancak hiçbir klinik bulgu bakteriyel menenjit için özgün değildir (3). Periferik kandan ölçülen lökosit sayısı, nötrofil sayısı ile C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyleri ciddi bakteriyel enfeksiyonları öngörmeye en çok kullanılan biyolojik göstergelerdir (4). Prokalsitoninin ateş odağı saptanamayan olgulardaki ciddi bakteriyel enfeksiyonu öngörmeye lökosit sayısı ve CRP'ye göre daha hassas bir laboratuvar parametresi olduğu bildirilmiştir (4-5).

Beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz, protein düzeyinde yükseklik ve glikoz düzeyinde düşüklük bakteriyel menenjitlerde görülen laboratuvar bulgularıdır (1). Fakat hastalığın farklı evrelerinde BOS bulguları değişebilir ve tüm olgularda aynı klasik bulgular saptanamayabilir (6-7).

Bu çalışmada çocuk acil servisinde akut bakteriyel menenjit ön tanısı ile lomber ponksiyon yapılan olgulardaki lökosit sayısı, nötrofil sayısı, CRP ve prokalsitonin düzeyleri ile BOS tetkiklerinin akut bakteriyel menenjit tanısındaki etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın yapıldığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi, üçüncü basamak bir çocuk acil servisi ve yandal eğitim kliniğidir.

Yıllık başvuru sayısı yaklaşık 170000'i bulmaktadır. Hastanemizdeki işleyiş gereği, acil servise başvuran ve akut bakteriyel menenjit düşünülen çocukların lomber ponksiyon işlemleri ile BOS'da lökosit sayımı çocuk acil servis içinde, Çocuk acil yandal uzmanı, çocuk acil yandal asistanı, çocuk

sağlığı ve hastalıkları uzmanı, kıdemli çocuk sağlığı ve hastalıkları asistanı tarafından yapılmaktadır. Bu çalışmada 01.01.2008-31.12.2013 tarihleri arasında İzmir Tepecik ve Araştırma Hastanesi çocuk acil servisine başvuran ve akut bakteriyel menenjit ön tanısıyla acil serviste lomber ponksiyon yapılan çocuklar geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların hastane kayıtlarından demografik bilgileri, başvuru öncesi antibiyotik kullanma durumları, acil servise başvuru sırasında periferik kandan ölçülen lökosit sayısı, nötrofil sayısı, CRP düzeyi, prokalsitonin düzeyi, BOS'daki lökosit, protein ve glikoz düzeyleri elde edildi. Kayıtların incelenmesi sırasında, BOS nötrofil sayısının pek çok olguda kayıt altına alınmadığı saptandığından bu parametreye değerlendirme dışı bırakıldı. Mikrobiyoloji laboratuvarında BOS'un gram boyaması iş yoğunluğu ve personel kısıtlılığı nedeniyle rutin olarak yapılmamaktadır. Ayrıca BOS'da lateks aglütinasyon testleri ve PCR tetkiki teknik kısıtlılıklar nedeniyle yapılamamaktadır.

Başvuru öncesi son yedi gün içinde antibiyotik kullandığı belirlenen olgular çalışma dışı bırakıldı. BOS lökosit sayısının $\geq 10/\text{mm}^3$ olması "anormal BOS bulgusu" olarak değerlendirildi (8). BOS bakteri kültüründe üreme saptanması veya anormal BOS bulgularına sahip bir olguda BOS kültürü steril olmasına rağmen kan kültüründe anlamlı üreme saptanması "bakteriyel menenjit"; anormal BOS bulgularına sahip bir olguda BOS ve kan kültüründe bakteri üremesi saptanmaması "aseptik menenjit" olarak kabul edildi. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre "olası menenjit" (BOS'da lökosit $\geq 100/\text{mm}^3$ veya lökosit $10-99/\text{mm}^3$ ve BOS proteini ≥ 100 mg/dl veya BOS glikoz konsantrasyonu < 40 mg/dl) olan olgular belirlendi (9). Periferik kandan ölçülen lökosit, nötrofil, CRP ve prokalsitonin ADVIA Centaur XP (Siemens, Almanya); BOS biyokimyası ise Beckman Coulter AU 680 A97670 (ABD) marka cihazlarla çalışıldı. İstatistiksel analizde birbirinden bağımsız üç grubun rakamsal verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi; iki grubun rakamsal verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi; bağımsız grupların kategorik

verilerinin karşılaştırılmasında ise Ki-kare Testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS 16.0 paket programı ile yapıldı (IBM, SPSS Statistics, USA).

BULGULAR

Çalışmada toplam 719 olgu değerlendirildi. Seksen yedi olgu başvuru öncesi antibiyotik kullanıldığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 633 olgunun yaş ortalaması $42,2 \pm 0,8$ ay (minimum 1 ay, maksimum 210 ay), 387'si erkek (%61,2) ve 245'i (%38,8) kızdı. Beş bakteriyel menenjit, 1 ensefalit ve 1 sepsis tanılı olmak üzere toplam 7 hasta (%1,1) kaybedildi. Olguların 442'si (%69,9) hastaneye yatırıldı. Olguların 25'inde (%4) BOS kültüründe ve 21'inde (%3,3) kan kültüründe anlamlı bakteri üremesi saptandı. Yirmi dokuz olgu (%4,6) akut bakteriyel menenjit, 401 olgu (%63,4) ise aseptik menenjit olarak kabul edildi. Hastaların 205'inde (%32,4) BOS bulguları normaldi. Akut bakteriyel menenjit tanısı alan olguların bakteri kültürlerinden izole

edilen mikroorganizmalar şunlardı: Streptococcus pneumoniae (toplam 14; BOS ve kan: 5; BOS: 5; Kan: 4), Group B streptococcus (toplam 6; BOS: 5; kan: 1), Staphylococcus aureus (toplam 3; BOS ve kan: 2; kan:1), Escherichia coli (toplam 3; BOS ve kan: 2; kan: 1), Klebsiella pneumoniae (toplam 2; BOS: 1; kan: 1), Haemophilus influenzae (toplam 2; BOS: 2) ve Neisseria meningitides (toplam 2; BOS ve kan: 2).

BOS bulguları normal olan hastalarla, aseptik menenjit ve bakteriyel menenjit tanılarını alanların periferik kandaki lökosit, nötrofil, CRP ve prokalsitonin düzeyleri karşılaştırıldı. En yüksek serum prokalsitonin düzeyi bakteriyel menenjit grubunda ölçüldü. Her üç grubun prokalsitonin düzeyleri istatistiksel olarak birbirinden farklıydı ($p < 0,001$) (Tablo 1).

Aseptik ve bakteriyel menenjitli grubun BOS lökosit, protein ve glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında, sadece BOS glikoz düzeyi istatistiksel olarak farklıydı ($p = 0,031$) (Tablo 1).

Prokalsitonin ve BOS glikoz düzeyleri için ROC analizinde prokalsitonin (> 24 ng/mL) için eğri altın-

Tablo 1. BOS Bulguları Normal Olan Hastaların, Aseptik Menenjitli Hastaların ve Bakteriyel Menenjitli Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Toplam n: 632	BOS Normal n: 202	Aseptik menenjit n: 401	Bakteriyel menenjit n: 29	p
Lökosit (/mm ³)	13796 $\pm$ 8301 (1200-130000)	12650 (7225-15900)	12610 (8300-19400)	12650 (9750-17750)	0,309*
Nötrofil (/mm ³)	8666 $\pm$ 3900 (72-100000)	6100 (4325-10400)	7100 (3715-14450)	9050 (4575-12000)	0,091*
CRP (mg/L)	36,1 $\pm$ 0,7 (0-700)	11,5 (2,7-29,7)	13 (0,8-90,5)	17 (2,7-85,5)	0,354*
Prokalsitonin (ng/mL)	18,9 $\pm$ 32,6 (0-170)	0,08 (0-0,2)	4,5 (0,3-11,2)	67 (62,5-88,5)	<0,001**
BOS lökosit/mm ³	242,5 $\pm$ 327,9 (0-2000)	-	300 (155-500)	280 (187-500)	0,942***
BOS protein (mg/dL)	96,6 $\pm$ 134,2 (1-737)	-	73 (37-192)	92 (45-328)	0,204***
BOS glukoz (mg/dL)	60,3 $\pm$ 22,4 (1-198)	-	52 (42-71)	49 (33-59)	0,031***
Yüksek olasılıklı menenjit (%)	316 (50)	-	288 (72)	19 (65,6)	0,455****
Daha önceden antibiyotik kullanma (%)	87 (13,8)	26 (12,9)	60 (15)	1 (3,4)	0,200

*: 'Normal BOS', 'Aseptik menenjit' ve 'Bakteriyel menenjit' gruplarının Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması

**: Her üç grup birbirinden istatistiksel olarak farklı

***: 'Aseptik menenjit' ve 'Bakteriyel menenjit' gruplarının Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılması

****: Aseptik menenjit' ve 'Bakteriyel menenjit' gruplarının Ki-Kare Testi ile karşılaştırılması

Tablo 2. Serum Prokalsitonin ve BOS Glikoz Değerlerinin Bakteriyel Menenjit Tanısında ROC Analizi Sonuçları

Parametre	Kesim noktası (%95 GA)	Duyarlılık (%95 GA)	Özgüllük oranı (n)	Pozitif olasılık oranı (n)	Negatif olasılık (%95 GA)	EAA
Prokalsitonin (ng/mL)	> 24	95 (75,1-99,9)	92,9 (85,3-97,4)	13,4 (12,0-15,1)	0,054 (0,007-0,4)	0,916 (0,845-0,961)
BOS glikoz (mg/dL)	≤ 49	51,8 (31,9-71,3)	68,1 (63,2-72,7)	1,77 (1,2-2,4)	0,68 (0,4-1)	0,629 (0,580-0,675)

%95 GA: %95 güven aralığı; EAA: eğri altındaki alan; BOS: beyin omurilik sıvısı

daki alan (EAA) 0,916 birim² olup, duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %92 olarak saptandı. BOS glikozu (≤ 49 mg/dL) için EAA, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0,629 birim², %51,8 ve %70,6 idi (Tablo 2, Grafik 1).

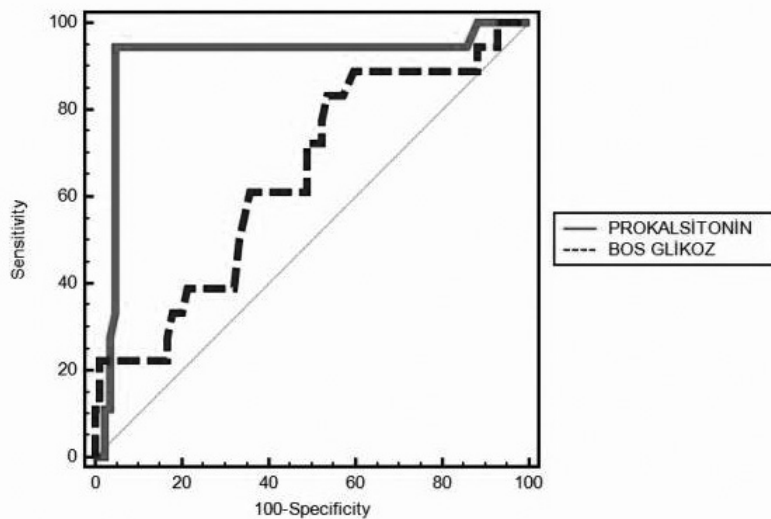
TARTIŞMA

Çalışmamızda, menenjit ön tanısı ile lomber ponksiyon yapılan 632 hastanın yaklaşık üçte birinde normal BOS bulguları elde edildi. Bu hastaların sadece %4,6'sında bakteriyel menenjit saptandı. Serum prokalsitonin düzeyindeki yükseklik ve BOS glikoz düzeyindeki düşüklük bakteriyel menenjit ayırt etmede en duyarlı iki laboratuvar parametresi olarak belirlendi.

Prokalsitonin, kalsitoninin ön-hormonu olup, ciddi bakteriyel enfeksiyonları belirlemede, CRP ve lökosit sayısına göre daha duyarlıdır (10-12). Bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında serum prokalsitonin düzeyinin ≥ 0,5 ng/mL, > 2 ng/mL, > 4,8 ng/mL, ≥ 5 pg/mL düzeylerindeki kesim noktalarındaki duyarlılığı %100-89 ve özgüllüğü %93,5-66 arasında değiştiği rapor edilmiştir (13-17). Bu

çalışmaların bir kısmında prokalsitoninin, CRP ve tam kan sayımı parametrelerine göre bakteriyel menenjit öngörmede daha duyarlı bir laboratuvar testi olduğu bildirilmiştir (14-17). Çalışmamızda lökosit sayısı açısından gruplar arasında hem rakamsal hem de istatistiksel olarak fark saptanmadı. Nötrofil sayısı ve CRP düzeyi normal BOS bulguları olan hastalarda en düşük, bakteriyel menenjit grubunda ise en yüksek ölçüldü. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Sadece serum prokalsitonin düzeyi, bakteriyel menenjit tanılı çocuklarda anlamlı olarak yüksek saptandı. Prokalsitonin > 24 ng/mL olması durumunda duyarlılık %95 ve özgüllük %92,9 ölçülmesi literatürle uyumluydu. Ayrıca ROC analizinde EAA'nın 0,916 birim² olarak saptanması, prokalsitoninin klinisyene çocuk acil servisinde önemli bir tanı aracı olabileceğini düşündürmektedir.

Akut bakteriyel menenjitli çocuklarda BOS lökosit sayısının tipik olarak > 1000 hücre/mm³ dir. Ancak genel olarak 3 aydan büyüklerde > 6 hücre/mm³, 1 ay-3 ay arasındakilerde > 9 hücre/mm³ anormal sayılmaktadır (6,19,20). Bu



Şekil 1. Akut bakteriyel menenjit ön tanılı çocuk olgularda serum prokalsitonin ve BOS glikoz değerlerinin ROC analizi ile eğri altında kalan alanların gösterilmesi.

çocukların yarısında BOS glikoz düzeyinin 40 mg/dL'nin altında olup, protein düzeyi tipik olarak 100-500 mg/dL arasındadır (6). Ayrıca bakteriyel menenjitte öngörmede Bakteriyel Menenjit Skoru (21) ve Meningitest (13) gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinde BOS proteininin ≥ 80 mg/dL (21) veya ≥ 50 mg/dL (13) olması anlamlı kabul edilmektedir. Çalışmamızda aseptik ve akut bakteriyel menenjitli olguların BOS lökosit düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı; hatta aseptik menenjit grubunun lökosit sayısı bakteriyel menenjitte göre biraz daha yüksek ölçüldü (300 hücre/mm³e karşılık 280 hücre/mm³). Ayrıca bakteriyel menenjit grubunun lökosit sayısının literatürde bildirilen değerden (> 1000 hücre/mm³) çok daha düşük olduğu görüldü. Bakteriyel menenjitli hastaların BOS protein düzeyleri aseptik menenjit grubundan daha yüksek saptandı (92 mg/dL'e karşılık 73 mg/dL) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bakteriyel menenjit grubunun protein düzeyi klasik kitaplarda ifade edilen > 100 mg/dL değerinden daha düşüktü. Klinik skorlama sistemleri açısından değerlendirildiğinde ise Meningitest'in BOS protein düzeyi kriterini (≥ 50 mg/dL) her iki grup karşılarken; Bakteriyel Menenjit Skoru'nun kriterini (≥ 80 mg/dL) ise sadece bakteriyel menenjit grubu karşıladı. Fakat bu skorlama sistemleri içinde BOS nötrofil sayısı ve BOS'da gram boyama gibi tetkikler olduğundan, çalışmamızda bu klinik skorlama sisteminin etkinliği araştırılmadı. Hastalarımızda sadece BOS glikoz düzeyinin bakteriyel menenjit grubunda anlamlı olarak düşük (49 mg/dL'e karşılık 52 mg/dL) olduğu saptandı. Fakat bu parametrenin de duyarlılığı (%51) ve özgüllüğünün (%68) yeterli olmadığı görüldü.

Araştırmanın geriye dönük olarak yapılması, tek bir merkezi içermesi, BOS nötrofil sayısına dair tıbbi bilginin belgelerde yetersiz olması, BOS'da gram boyama ve hızlı antijen testinin yapılamaması çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir. Ancak altı yüzden fazla çocuk hastanın değerlendirilmesi çalışmanın güçlü noktasıdır.

SONUÇ

Menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon yapılan çocukların çok az kısmında bakteriyel menenjit saptanmıştır. Bakteriyel menenjitte öngörmede serum prokalsitonin ölçümü, çocuk acil servisinde çalışan hekime yararlı bir laboratuvar parametresi olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- Prober CG, Dwyer LL. Central Nervous System Infections. In: Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition. Philadelphia Elsevier Saunders: Kliegman RM, Stanton BF, Joseph WG, 2011; 2086-89.
- Kanra G, Ceyhan M, Kara A. Menenjit İletiyopatogenezi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 57-66.
- Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. Pediatrics. 2010;126: 952-60.
- Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, Chang SS, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. Ann Emerg Med. 2012; 60: 591-600.
- Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008; 162: 1157-63.
- Kim KS, Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease, 7th ed, Cherry JD, Kaplan SL; et al. Elsevier Saunders, Philadelphia 2014: 425-47.
- Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1992;11: 785-814.
- Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20: 272-7.
- WHO recommended standards for surveillance of selected vaccine preventable disease. WHO/V and B/03.01: Department of Vaccines and Biologicals, 2003.
- Chia-Hung Yo, Pei-Shan Hsieh, Si-Huei Lee, Jiunn-Yih Wu, Shy-Shin Chang et al. Comparison of the Test Characteristics of Procalcitonin to C-Reactive Protein and Leukocytosis for the Detection of Serious Bacterial Infections in Children Presenting With Fever Without Source: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Emerg Med. 2012; 60: 591-600.
- Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. Acad Emerg Med. 2014; 21: 171-9.
- Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. J Clin Microbiol. 2010; 48: 2325-9.
- Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. Arch Dis Child. 2010; 95: 963-7.
- Alkholi UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim AA, Sultan MH. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. J Glob Infect Dis. 2011; 3: 14-8.
- Ibrahim KA, Abdel-Wahab AA, Ibrahim AS. Diagnostic value of serum procalcitonin levels in children with meningitis: a comparison with blood leukocyte count and C-reactive protein. J Pak Med Assoc. 2011; 61: 346-51.
- Prasad R, Kapoor R, Mishra OP, Srivastava R, Kant Singh U. Serum procalcitonin in septic meningitis. Indian J Pediatr. 2013; 80: 365-70.
- Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. J Pediatr. 2006;149: 72-6.

18. Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc, Hodinka RL, Shah SS. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. *Pediatrics* 2010; 125: 257-64.
19. Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. *J Pediatr* 2011; 158:130-4.
20. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 785-814.
21. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, Cannavino CR, Moro-Sutherland DM et al, Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007; 297: 52-60.