

# Bakteriyel ve Viral Menenjitin Ayırıcı Tanısında Yeni Bir Gösterge

Zerrin ÖNAL (\*), Hasan ÖNAL (\*\*), Rengin ŞİRANECİ (\*\*\*)

## ÖZET

*Menenjit, hayatı tehdit eden önemli infeksiyon hastalıklarından birisidir. Tanının erken konulması ve erken tedavi, mortalite ve morbiditeyi azaltır. Sepsis veya menenjit gibi ciddi infeksiyonlarda tanı amaçlı kullanılacak ideal bir gösterge; yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olmalı, ucuz olmalı, kolay ölçülebilmeli, tedavinin etkinliğini değerlendirmede yardımcı olabilmelidir. Günümüzde kullanılan göstergelerin hiç birisi tam olarak bu koşulları sağlayamamaktadır.*

*Menenjit olgularında, BOS bulgularına göre viral-bakteriyel ayırımı yapmak her zaman olanaklı değildir. Bu da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. PCT'nin son yıllarda sistemik infeksiyonların tanısında, hastalığın seyri ve tedavi yanıtının izlenmesinde, inflamatuvar hastalıkların ve nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında, büyük cerrahi girişim ya da çoklu travma geçiren, organ transplantasyonu yapılan veya uzun süre yoğun bakımda kalan hastaların bakteriyel infeksiyon açısından izlenmesinde kullanılmaya başlanmış yeni bir göstergedir.*

*Bu çalışmada, çocukluk çağındaki bakteriyel ve viral menenjitin başlangıç dönemlerinde plazma prokalsitonin (PCT) düzeyleri araştırılarak, çocukluk çağı menenjitlerinin erken ayırıcı tanısında faydalı olup olamayacağı sorgulanmak istendi.*

**Anahtar kelimeler:** Prokalsitonin, menenjit

## SUMMARY

### A New Parameter in the Diffienticy Diagnosis of Bacterial and Viral Menengitis

*Menengitis is one of the major lethal infectious diseases, early diagnosis and treatment decrease the mortality and morbidity. An ideal parameter that will be used in the diagnosis of serious infectious disease like sepsis or menegitis should have high specialty and sensitivity. It should be cheap, easy to measure and let us the clinician follow up the efficacy of the treatment.*

*Differential diagnosis of bacterial meningitis over viral ones by CSF findings is not always possible; and this may lead to unnecessary antibiotic usage. Recently PCT is used in the diagnosis of systemic infections and differential diagnosis of inflammatory bowel disease and FUO. It is valuable during monitoring of the disease and fallow up the efficacy of treatment. It is new usage is the fallow up of patients who had major surgery multiple trauma, transplantation of organ or long intensive care unit stay for bacterial infections.*

*In this study, it is aimed to determine whether PCT is useful in the early differential diagnosis of meningitis in pediatric patients by comparing the serum plazma PCT levels drawn grow patients with meningitis in the early period of the disease.*

**Key words:** Procalcitonin, meningitis

Menenjit ilk tanımlandığı 1805 yılından bu yana, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, yeni doğan ve yaşlılarda hayatı tehdit eden önemli infeksiyon hastalıklarından birisidir (1,2). Menenjit olgularında, BOS bulgularına göre viral-bakteriyel ayırımı yapmak her zaman olanaklı değildir. Bu da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır (3).

Prokalsitonin (PCT), son yıllarda sistemik infeksiyonların tanısında, hastalığın seyri ve tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılmaya başlanmış yeni bir göstergedir

(4). Prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan bir peptidir. Normal koşullarda tiroid bezinin C hücrelerinde sentezlenen 32 aminoasitli bir hormon olan kalsitoninin bir prohormon şeklidir. Ancak, yakın zamanda yapılan çalışmalarda ağır bakteriyel infeksiyonlar ve sepsiste prokalsitonin ekstratiroidal dokularda sentezlenerek kandaki düzeyinin belirgin olarak yükseldiği tesbit edildi (5).

Sağlıklı bir insanda immünoluminometrik yöntemle ölçülen plazma prokalsitonin düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Bununla birlikte, kalsitonin düzeyinde anlamlı

değişiklikler olmadan yüksek plazma prokalsitonin düzeyleri oluşabilir. Plazma prokalsitonin düzeyi çok stabildir. Kalsitonin aktivasyonundan etkilenmez. Ağır sepsis olgularında PCT aralığı 10-1000 ng/mL arasında tesbit edilir. Yarılanma ömrü 20 ile 24 saattir. Normal sağlıklı bir insanda LUMI test(r) PCT assay ile ölçülen bazal PCT düzeyi < 0.5 ng/ml olarak kabul edilir (6).

Bakteriyel infeksiyonlarda üretilen prokalsitonin kaynağının tiroid glandı olmadığı kabul edilmiştir (7). Bakteriyel infeksiyonlara inflamatuvar bir cevap olarak monosit ve makrofaj içeren karaciğer gibi çeşitli organlar tarafından sentezlendiğine inanılır (7). Kalsitonin ve prekürsör peptidlerin incebarsak ve akciğer gibi nöroendokrin hücreler içeren organlar ve lökositler tarafından üretilbildiği polimerize zincir reaksiyonu ile gösterilmiştir (8,9).

PCT'nin eliminasyon yolu saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer, proteolizle parçalanması olasıdır. Renal ekskresyon minimal rol oynar. Klinik veriler renal disfonksiyon olan hastalarda kanda PCT birikiminin olmadığını göstermiştir. Plazma PCT düzeyinin azalmasında renal disfonksiyonu olan hastalar ile normal renal fonksiyonlu hastalar arasında bir fark tesbit edilememiştir (10,11).

PCT, bakteriyel infeksiyonların tetiklediği sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilir (sepsis, septik şok). Yaygın olmayan, organla sınırlı infeksiyonlarda PCT düzeyinde hafif artışlar olur. Bakteriyel toksinler PCT üretiminde ana rolü oynar. Hastalığın etyolojisinde bakteriyel toksinlerin yer aldığı durumlar (sepsis, septik şok, multip organ disfonksiyonu), 10 ile 100 ng/ml gibi çok yüksek PCT konsantrasyon aralığı ile karakterizedir (12). Nonspesifik, infeksiyondan bağımsız PCT artışı yenidoğanda yaşamın ilk günleri, majör cerrahi veya multipl travma ile oluşabilir. Ancak, bu olgularda PCT düzeyi nadiren 5 ng/ml gibi bir düzeye ulaşır.

PCT'nin üretimi ve plazma düzeyindeki artış sistemik inflamasyonun tipi ve yaygınlığı ile korelasyon gösterir. Bu açıdan, bakteriyel odağın cerrahi olarak çıkarıldığı olguların izleminde kullanılabilir. İnflamasyonun sona ermesi ile PCT düzeyi hızla düşer. Ayrıca, sepsisli hastalarda PCT, hastalığın şiddetini ve inflamatuvar aktivitenin seyrini yansıtır. Bundan dolayı, PCT sadece tanı

amaçlı değil, aynı zamanda prognoz belirlenmesinde, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir göstergedir.

Bu çalışmada, çocukluk çağındaki bakteriyel ve viral menenjitin başlangıç dönemlerinde plazma prokalsitonin (PCT) düzeyleri araştırılarak, çocukluk çağı menenjitlerinin erken ayırıcı tanısında faydalı olup olamayacağı sorgulanmak istendi.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma, Ocak-Haziran 2001 tarihleri arasında SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği İntaniye Servisi'ne menenjit tanısı ile yatırılan hastalar arasında yapıldı. Çalışma için tüm hastaların ailelerinden izin alındı.

Çalışmaya, BOS bulguları ve kültür sonuçlarına göre bakteriyel (n=16) ve abakteriyel (n=14) menenjit tanısı alan 30 hasta alındı. Hastaların son bir haftada sistemik antibiyotik ve/veya kortikosteroid kullanmamış olmasına dikkat edildi. Bakteriyel menenjitli hastaların yaşları 3 ay-12 yaş arasında değişmekte olup, yaş Ort±SS'ları 3.2±4.36 yıl'dır. 16 hastanın 8'i (% 50) erkek, 8'i kızdır. Viral menenjitli olguların yaşları 6ay-13 yaş arasında olup yaş ort±SS değerleri 5.2±3 yıl'dır. 14 viral menenjitli çocuğun 11'i (%78) erkek, 3'ü kızdır.

Her hasta için bilgi formu hazırlandı. Form, klinik ve laboratuvar bulgularından oluşturuldu (hemogram, CRP, sedimentasyon, PCT, hemokültür, BOS parametreleri-protein, LDH, frotti, hücre, lateks testi, kültür). Hastalara bakteriyel menenjit tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu;

- \* BOS kültüründe üreme olması,
- \* BOS pleositozu (>10 hücre/mm<sup>3</sup>) ve BOS frottisinde nötrofil üstünlüğü olması
- \* BOS frottisinde bakteri görülmesi
- \* BOS glukozunun kan glukozuna oranın <0.6 olması
- \* BOS biyokimyasında protein artışı
- \* BOS'da bakteri antijenin (+) olması

Hemokültürde üreme olması veya antibakteriyel tedavi başlandıktan 48 saat sonra hastanın kliniği ve laboratuvar parametrelerinde belirgin düzelme görülmesi tanıyı destekledi. Lenfosit üstünlüğünde BOS pleositozu veya BOS biyokimyasında hafif protein artışı, normal veya normale yakın şeker düzeyleri olan, BOS frottisinde bakteri görülmeyen veya bakteri antijeni negatif bulunan hastalar, öyküleri de dikkate alınarak viral menenjit olarak değerlendirilmiştir. BOS parametrelerinin değerlendirilmesinde Tablo 2 da yer alan veriler göz önünde bulunduruldu.

Her iki hasta grubundan tedavi öncesi BOS, kan örnekleri alındı. Kanda; lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı(MNS), hemokültür, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, BOS da; hücre sayısı, frotti, lateks, kültür, glukoz, protein miktarı çalışıldı. Bakteriyel menenjit tanısı konulan hastaların tümüne ampisina+sefotaksim başlanmıştır. Viral menenjitli olgular, semptomatik tedavi uygulanarak klinik izleme alındı.

PCT için kan örneği hastanın yattığı gün EDTA'lı tüpe alındı. Ölçüm yapılmaya kadar örnekler derin dondurucuda muhafaza edildi. Plazma PCT düzeyi 24 saat içinde immunoluminometrik bir yöntem ile (LUMI test Prokalsitonin, B.R.A.H.A.M) ölçüldü.

BOS'da lökosit tayini için lökosit pipetinin 1 çizgisine kadar % 3'lük asetik asit çekildikten sonra pipetin 11 çizgisine kadar BOS eklendi. 5 dakika sonra sayma kamarasında sayılarak bulunan değer 10 ile çarpıldı. Thoma lamında 5000/mm<sup>3</sup> lökosit mebzul olarak değerlendirildi. Lökosit bulunan BOS'lar santrifüje edildi, BOS'un üstte kalan kısmı atılarak çökeltiden bir damla lama yayılarak kurutuldu. Daha sonra May-Grünwald ve Giemsa ile boyanarak nötrofil ve lenfosit oranı saptandı. BOS'da protein tayini için 3 ayrı tüpe 1'er ml BOS, standart ve distile su pipetlendikten sonra her 3 tüpe 4'er ml % 3'lük triklorasetik asit eklendi. 10 dakika oda ısısında bekledikten sonra 450 nm dalga boyunda okundu.

BOS'da bakteri antijeni Wellcogen Bacterial Antigen Kit (Murex, İngiltere) ile çalışıldı. Bu kit ile B grubu streptokok, Hib, *S pneumoniae*, *N meningitidis* ve *E coli* olmak üzere 5 farklı antijen tayini yapılabilmektedir. 0.5 cc BOS örneği 100°C'de 5 dakika kaynatıldıktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüje edildi. Süpernatandan ve her lateks süspansiyonundan birer damla karıştırıldıktan sonraki 2 dakika içinde oluşan çökme pozitif olarak kabul edildi.

Hemokültür, cilt alanı iyod-alkol ile temizlendikten sonra periferik venden alınan 0.5-2 mL kanın Oxoid Signal Blood Culture System'e yine steril şekilde yerleştirilmesi ile alındı. Etüvde ilk 24 saat dinamik bir ortamda 37°C'de tutuldu ve üremeler değerlendirildi. Daha sonraki 7 gün içinde etüvde hareketsiz bir ortamda bekletildi. Her gün üreme yönünden kontrol edildi. Bir haftadan sonra üreme yoksa negatif olarak kabul edildi. Kan kültüründe üreme olanlar değerlendirildi, mikroorganizma cinsi saptandı ve disk difüzyon yöntemine göre antibiyogramları yapıldı. Lökosit ve mutlak nötrofil sayısı, Coulter Counter JS marka otomatik hemogram sayıcı ile sayıldı. CRP kalitatif olarak çalışıldı.

Veriler; ortalama±standart sapma (ort ± SS) olarak sunuldu. İki farklı gruba ait değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. PCT'nin menenjitli olgularda duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değeri hesaplandı.

## BULGULAR

Bakteriyel menenjitli 16 hasta kliniğimize ateş, kusma, dalgınlık, konvulsiyon geçirme ve döküntü gibi yakınmalarla getirildi. Fizik muayenede meningeal irritasyon bulguları (n=10), fontanelde pulsasyon (n=6), ciltte peteşi (n=3) saptanması üzerine lomber ponksiyon yapılarak menenjit tanısı konuldu. İlk başvuru sırasında 14 hastada (% 85.7) lökositoz ve nötrofil olup, tüm olgularda (% 100) CRP ve ESH yükselmişti. İki olgunun hemokültüründe *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* üredi.

Yapılan BOS incelemesinde; 14 olguda (% 87.5) pro-

**Tablo 1. Bakteriyel ve viral menenjitli olguların hemotolojik bulgularının karşılaştırılması.**

	Bakteriyel menenjit (n=16)	Viral menenjit (n=14)	z	p
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	17856.25±5667.45	9550±4773.77	-3.266	<0.01
ESH (mm/st)	96.06±25.46	33.14±23.28	-4.332	<0.001
PCT (ng/ml)	21.9±12.45	0.35±4.95 E-02	-4.639	<0.001

z <1.96 ise p>0.05 anlamsız istatistiksel veri

z ≥1.96 ise p<0.05 anlamlı istatistiksel veri

z ≥2.58 ise p<0.01 ileri düzeyde anlamlı istatistiksel veri

z ≥3.28 ise p<0.001 çok ileri düzeyde anlamlı istatistiksel veri

tein düzeyi >0.1g/L, 13 olguda (% 81) BOS glukoz/kan glukoz <0.6 bulundu. Tüm hastaların frottisinde nötrofil üstünlüğü saptandı. İki olgunun BOS kültüründe sırası ile *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* üredi. Lateks testinde; 4 olguda (% 18.7) *H. influenzae*, bir olguda *N. Meningitidis* ve bir olguda *S. pneumoniae* ile aglütinasyon saptandı. Fizik muayenede cildinde peteşi bulunan 3 hastadan ikisinin frottisinde diplokok görülürken, birinin hemokültüründe *H. influenzae* üredi. Lateks testi negatif olan, hemokültür ve BOS kültüründe etkeni üretilemeyen 4 hastada BOS bulguları dikkate alınarak bakteriyel menenjit tanısı konuldu.

"Cutt-off" değeri 0.5 ng/ml olarak alındığında, akut bakteriyel menenjit tanısı almış olan 16 olgunun 15'inde (% 93) PCT düzeyi anlamlı olarak yüksek (Ort±SS 21.9±12.45), sadece bir olguda düşük bulundu (Tablo 1).

Viral menenjitli 14 hasta kliniğimize ateş, bulantı, kusma, karın, baş ve ense ağrısı, kulak önünde şişlik, döküntü, dalgınlık gibi yakınmalarla başvurmuşlardı. Fizik muayenede; meningeal irritasyon bulguları, fontanelde pulsasyon ve bombelik, parotit saptanması nedeni ile lomber ponksiyon yapılan bu hastalara önceden bahsedilen BOS parametrelerine bakılarak viral menenjit tanısı konuldu. Bir hastada atipik makuler bir döküntü görüldü. Lökositoz 3 (% 21.42), nötrofil 4 (% 28.57) hastada olup, ESH 5 (% 35.7) hastada yüksekti. Alınan bütün hemokültürler steril kaldı. CRP kalitatif olarak 6 olguda yüksek bulundu.

Viral menenjitli hastaların tümünde BOS pleositozu mevcuttu. 14 olgunun ikisi hariç, 12'sinde (% 85) BOS

frottlerinde lenfosit üstünlüğü saptandı. Hastaların tümünün BOS frottisinde bakteri görülmedi ve BOS kültürü steril bulundu. BOS’da viral etkeni izole etmek için ayrıca bir işlem uygulanmadı. Ancak, olguların 10’u (% 71.49) ya başvuru sırasında parotit geçirmekte olan veya son 1 hafta içinde geçirilmiş parotit öyküsü bulunan hastalardı. Alınan BOS örneklerinde protein sadece 3 olguda (% 21.4) hafif yüksek bulunurken, BOS şekeri tüm hastalarda normal düzeyde bulundu

“Cut off” düzeyi 0.5 ng/ml olarak alındığında; olguların tamamında (% 100) plazma PCT düzeyi normal sınırlarda bulundu (Ort±SS: 0.35±4.95 E-02).

Bakteriyel ve viral menenjitli hasta grupları karşılaştırıldığında; kan lökosit sayıları arasında ileri düzeyde ( $p<0.01$ ), sedimantasyon ve plazma PCT düzeyleri arasında çok ileri düzeyde fark ( $p<0.001$ ) saptandı (Tablo 1). Her iki grupta BOS bulguları karşılaştırıldığında; hücre, protein miktarı ve glukoz oranı (BOS glukozu/kan glukozu) arasında çok ileri düzeyde fark bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 2).

“Cut off” düzeyi 0.5 ng/ml olarak alındığında; viral menenjitli hastaların tamamında plazma PCT düzeyi normal sınırlarda, bakteriyel menenjitli hastaların 15’inde (% 93.7) plazma PCT düzeyi yüksek, birinde normal bulundu. Bu veriler doğrultusunda, menenjit tanısı almış 30 olguda patojenin ayırt edilmesinde 0.5 ng/ml eşik düzeyinde plazma PCT düzeyinin duyarlılığı % 93.7, özgüllüğü % 100, pozitif tahmin değeri % 100 ve negatif tahmin değeri % 93.3 olarak hesaplandı (Tablo 3, 4). Tespit edilen plazma PCT düzeyinin bakteriyel menenjit tanısında doğruluk oranı % 96.6 olarak tespit edildi.

## TARTIŞMA

Menenjit olgularında, BOS bulgularına göre viral-bak-

**Tablo 2. Bakteriyel ve viral menenjitli olguların BOS bulgularının karşılaştırılması.**

	Bakteriyel menenjit (n=16)	Viral menenjit (n=14)	z	p
Hücre (/mm <sup>3</sup> )	1693±1352.76	255.71±128.47	-4.667	<0.001
Protein (mg/dL)	154.88±50.36	37.79±23.43	-4.663	<0.001
BOS glukozu/kan glukozu (%)	0.4794±8.98E-02	7171±5.8E-02	-4.663	<0.001

**Tablo 3. Menenjit tanısı almış 30 olguda patojenin ayırt edilmesinde plazma PCT düzeyinin tanı değeri.**

	Bakteriyel menenjit (+)	Gerçek pozitif a=15	Bakteriyel menenjit (-)	Yalancı pozitif b=0	Toplam
PCT düzeyine göre	Bakteriyel menenjit (+)	Gerçek pozitif a=15	Bakteriyel menenjit (-)	Yalancı pozitif b=0	15
		Yalancı negatif c=1		Gerçek negatif d=14	15
	Toplam	16		14	n=30

**Tablo 4. Plazma PCT düzeyinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri, doğruluk (tam değeri).**

Duyarlılık oranı	a/(a+c)	% 93.7
Özgüllük oranı	d/(b+d)	% 100
Pozitif tanımlama oranı	a/(a+b)	% 100
Negatif tanımlama oranı	d/(c+d)	% 93.3
Yöntemin doğruluk oranı	(a+d)/N	% 96.6

**Tablo 5. Bakteriyel menenjitleri saptamada kan ve BOS bulgularının duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin (PTD) ve negatif tahmin (NTD) değerleri.**

Cut-off düzeyi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PTD (%)	NTD (%)
BOS lökosit sayısı				
≥500/mm <sup>3</sup>	100	92.8	94	100
≥1000/mm <sup>3</sup>	75	100	100	77.7
BOS protein				
≥40 mg/dL	100	78.5	84	100
≥100 mg/dL	87.5	100	100	87.5
BOS/Kan şekeri				
<0.6	81	100	100	82.3
BOS’daki PNL				
>% 50	100	85.7	88	100
Serum PCT				
≥0.5 ng/mL	93.7	100	100	93.3

teriyel ayırımı yapmak her zaman olanaklı değildir. Bu da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır (1,2). Klasik bilgilere göre, bakteriyel menenjit tanısında BOS biyokimyasal değerleri ve BOS lökosit sayısı oldukça önemlidir ve ayırıcı tanıda yol göstericidir. Beklenildiği gibi, her iki grup BOS bulguları arasında ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 2). Klasik bilgilere uygun olan bu sonuçlar, olgular tek tek alındığında veriler birbiriyle bazen örtüştüğü için ayırıcı tanıda her zaman yeterli olamamaktadır (Tablo 5).

**Tablo 6. Bakteriyel-viral menenjit ayırımı için kullanılan bulguların duyarlılık ve özgüllükleri.**

Yapılan çalışmalar	Bakteriyel Viral Menenjit (n)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Bizim çalışmamız	16/14	93	100
Gendrel ve arkadaşları	23/51	94	100
Scwartz ve arkadaşları	16/14	69	100
Zeni ve arkadaşları	33/57	100	100

Bakteriyel menenjitli olgularda, BOS lökosit sayısı çoğunlukla 1000-5000/mm<sup>3</sup> arasında değişirken, viral menenjitlerde genellikle 100-500/mm<sup>3</sup> arasında bulunur. Kabakulak menenjitlilerde ise genellikle 1000/mm<sup>3</sup>'ün altındadır, fakat enteroviral menenjitlerde 1500/mm<sup>3</sup>'e kadar çıkabilir (14). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak BOS lökosit sayısı, bakteriyel menenjitli olgularımızda viral menenjitli olgularımıza göre daha fazlaydı (p<0.001). BOS lökosit sayısı için 'cut-off' düzeyi >1000/mm<sup>3</sup> alındığında, bakteriyel menenjit tanısı almış 4 olguda beklenen sonucun aksi-ne cut-off değerinin altında lökosit sayısı tesbit edildi. Hasta grubumuzda BOS lökosit sayısının bakteriyel menenjitli belirlenmede duyarlılığı % 75, özgüllüğü % 100 olarak belirlendi (Tablo 5).

Çalışmamızda BOS PNL oranı bakteriyel menenjitli olgularımızda, viral menenjitlilerden anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0.001). BOS PNL oranı için 'cut-off' değeri >% 50 alındığında, bakteriyel menenjitli olguların tümünde, viral menenjitli iki olguda frottide PNL hakimiyeti tesbit edildi. Böylece, hasta grubumuzda BOS PNL oranının bakteriyel menenjitli belirlenmede duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 85.7 olarak belirlendi (Tablo 5). Gerek viral gerekse bakteriyel menenjitte hastalığın başlangıç aşamasında BOS'da PNL hücrelerinin çoğunlukta olduğu bilinmektedir (15). Bu nedenle, BOS PNL oranına bakarak erken dönemde bakteriyel-viral menenjit ayırımı yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Viral menenjitlerde BOS PNL üstünlüğünün 6-8 saat sonra mononükleer hücrelere dönüştüğünü veya hastalığın başlangıcından 24-48 saat sonra bile BOS'da PNL üstünlüğünün devam ettiğini bildiren yayınlar vardır (16,17).

Sağlıklı çocuklarda, BOS proteininin 40 mg/dL'nin altında, bakteriyel menenjitlerde >100 mg/dL, viral menenjitlerde ise <100 mg/dL olması beklenir (15).

Bizim çalışmamızda da BOS protein düzeyi bakteriyel menenjitli hasta grubunda viral menenjitli hasta grubuna göre daha yüksekti (p<0.001). BOS protein düzeyi için 'cut-off' değeri >100mg/dL olarak alındığında, bakteriyel menenjit tanısı almış 2 olguda cut-off değerinin altında BOS protein düzeyi tespit edildi. Böylece, hasta grubumuzda BOS protein düzeyinin, bakteriyel menenjitli belirlenmede duyarlılığı % 87.5, özgüllüğü % 100 olarak belirlendi (Tablo 5).

Çalışmamızda BOS kan şekeri oranı bakteriyel menenjitli olgularımızda, viral menenjitlilerden anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.001). BOS kan şekeri oranı için 'cut-off' değeri <0.6 alındığında bakteriyel menenjitli 3 olguda diğerlerinden farklı olarak >0.6 tespit edildi. Hasta grubumuzda BOS kan şekeri oranının, bakteriyel menenjitli belirlenmesinde duyarlılığı % 81, özgüllüğü % 100 olarak bulundu (Tablo 5).

Son yıllarda ciddi bakteriyel infeksiyonları belirlenmede ve tedavisinin izlenmesinde, serum PCT düzeyinin faydalı olduğu bildirilmektedir (13). Günümüze kadar çocukluk çağındaki menenjitlerin ayırımında PCT'nin değeri konusunda çok az çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, bakteriyel menenjit tanısı koymada serum PCT düzeyinin % 69'dan % 100'e varan değerlerde duyarlı ve özgül olduğu bildirilmektedir (18,19). Erişkinlerde de PCT'nin, bakteriyel menenjitli olgularda viral menenjitlere göre oldukça arttığı belirlenmiş ve bunun bakteriyel-viral menenjit ayırımında faydalı bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (18). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda PCT'nin bakteriyel menenjitli belirlenmedeki duyarlılık ve özgüllüğü Tablo 6'da verilmiştir. Bizim saptadığımız duyarlılık ve özgüllük değerleri Gendrel ve ark.'nın çalışması ile uyumlu bulundu. Bizimle aynı sayıda olgu içeren Scwartz ve ark.'nın yapmış oldukları bir diğer çalışma da ise; PCT'nin duyarlılığı (% 69) daha düşük saptandı (18) (Tablo 6).

Bakteriyel menenjit acil tedavi gerektiren bir durum olması nedeniyle; bakteriyel menenjitli viral menenjitten ayırmada, yani gerçek pozitifliği saptamada duyarlılık özgüllükten daha önemlidir. Çalışmamızda; serum PCT düzeyinin özgüllüğü, bakteriyel menenjitin belirlenmesinde kullandığımız BOS lökosit sayısı, BOS/kan şekeri oranı ve protein düzeyine eşit (% 100), BOS PNL oranından (% 85.7) daha özgül (% 100) bulundu.

Yaptığımız çalışmada serum PCT düzeyinin duyarlılığı,

BOS lökosit sayısı (% 75), BOS protein düzeyi (% 87.5), BOS/kan şekeri (% 81) oranından daha yüksek (% 93), BOS PNL oranının duyarlılığından (% 100) daha düşük bulundu (Tablo 5).

Olgu sayımızın az olması çalışmamızın bir eksiği olarak görülebilir. Viral menenjitli olguların çoğunluğunun kabakulak menenjitlerden oluşması da sonuçlarımızı tüm viral menenjitlere genellememizi kısıtlayabilir. Ayrıca, literatürde yapılan çalışma sonuçları değişkenlik göstermektedir ve bu konuda yapılan çalışma sayısı henüz yeterli düzeyde değildir. Yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, serum PCT düzeyi bakteriyel menenjitin belirlenmesinde kullandığımız diğer göstergelerin yanında yer alabilecek yeni bir göstergedir.

## KAYNAKLAR

1. Saez-Lorens, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH: Molecular pathophysiology of bacterial meningitis Current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr* 116:671-84, 1990.
2. Scott SM: Initial approach to the child who presents with infections of the central nervous system. *Semin Pediatr Infect Dis* 7:3-12, 1996.
3. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K: Procalcitonin-a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 25(6):329-34, 1997.
4. Meisner M: Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3th ed. Georg Thieme Verlag 1-96, 2000.
5. Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al: The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 167:93-97, 1984.
6. Snider RH, Nylén ES, Becker KL: Procalcitonin and its compo-

nent peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med* 45:552-560, 1997.

7. Bracq S, Machason M: Calcitonin gene expression in normal human liver. *FEBS* 331:14-18, 1993.

8. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K: Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 134:49-55, 1999.

9. Tabassian AR, Nylén E, Giron AE, Snider R, Cassidy MM, Becker KL: Evidence for cigarette smoke-induced calcitonin secretion from lungs of man and hamster. *Life Sci* 42:2323-2329, 1988.

10. Meisner M, Schmidt J, Huettner H, Tschakowsky K: The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intens Care Med* 26(2):212-216, 2000.

11. Meisner M, Lohs T, Hüttemann E, Schmidt J, Reinhart K: The plasma elimination rate and urinary secretion of PCT in patients with normal and impaired renal function. *Anesthesiology* 3A:A236, 1999.

12. Anonymous: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874, 1992.

13. PCT in Science: Monograph: A survey of primary indications. <http://www.Procalcitonin.com>.

14. Cherry JD: Aseptic meningitis and viral meningitis. In: Feigen RD, Cherry JD. (eds). *Textbook of pediatric infectious disease*. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders Company 450-7, 1998.

15. Llorens XS, McCracken GH: Meningitis. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds) *Krugman's infectious diseases of children*. 10th ed. St. Louis: Mosby year book 265-79, 1998.

16. Amir J, Harel L, Fraydman M, et al: Shift of cerebrospinal polymorphonuclear cell percentage in early stage of aseptic meningitis. *J Pediatr* 119:938-41, 1991.

17. Davis LE: Infections of the central nervous system: acute bacterial meningitis. In: Weiner WJ, Shulman L.S. (eds). *Emergent and Urgent Neurolog*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins 101-26, 1999.

18. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W: Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 28:1828-32, 2000.

19. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al: Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial and viral meningitis. *Clin Infect Dis* 24:1240-1242, 1997.