

Çocukluk Çağı Menenjitlerinde Tanı ve Tedaviye Yanıtın İzlenmesinde Serum C-Reaktif Protein ve Amiloid-A Düzeylerinin Değerlendirilmesi*

Dr. Güray ÖZTÜRK, Dr. Fadıl ÖZTÜRK, Dr. Deniz TEKİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
SAMSUN

- ✓ Etiyolojik ajana bakılmaksızın santral sinir sistemi enfeksiyonları benzer belirti ve bulgular gösterirler. Sıklıkla baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık, irritabilite ve ateş gibi nonspesifik belirti ve bulgular gözlenir. Çoğunlukla viral bir etkenle meydana gelen aseptik menenjitlerde antibiyotik tedavisine gerek olmadığından, bakteriyel ve aseptik menenjitlerin hızla ayırt edilmesi gerekir. Bununla birlikte bu ayrımın yapılması çoğu zaman zordur. Bu çalışmada çocuklarda akut bakteriyel ve aseptik menenjit ayrımında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde serum C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) düzeylerinin kullanılabilirliği araştırılmıştır. Gram boyamasında bakteri saptanan ve/veya Hoen formülü ile hesaplanan "akut bakteriyel menenjit olasılığı" 0.1'in üzerinde olan hastalar bakteriyel menenjitli hasta grubunu oluşturmuştur.

Bakteriyel ve aseptik menenjitlerin ayrımında ayırım değeri olarak SAA için 150 mg/L, CRP için 50 mg/L değerleri kullanıldığında pozitif kestirim değeri CRP için % 73.3, SAA için % 66.7 olarak hesaplanmıştır. Her iki akut faz reaktanının serum değerleri tedavi süresince azalma göstermiştir. Bununla birlikte CRP düzeylerinde zamanla gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, SAA değerlerindeki düşüş anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak her iki akut faz reaktanının da tek başlarına akut bakteriyel ve aseptik menenjit ayrımında güvenle kullanılamayacağı, SAA'nın hem bakteriyel hem de aseptik menenjitli hastaların tedaviye yanıtının izlenmesinde kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, menenjit, akut faz reaktanları

- ✓ **The Evaluation of the Levels of Serum CRP and Amiloid-A in the Diagnosis and Follow Up of Therapy in the Meningitis of the Children**

Central nervous system infections have nonspecific clinic symptoms and signs like headache, nausea, vomiting, anorexia, irritability and fever regardless to the etiologic agent. Aseptic meningitis; mostly the result of viral agents and not requiring antibiotic therapy, should be differed from bacterial meningitis promptly. However, this differentiations is often difficult. In this study we have evaluated the clinical values of serum CRP and amyloid-A levels in the diagnosis and assessment of therapeutic response of the childhood meningitis.

For the differentiation of acute bacterial and aseptic meningitis and follow up responses to therapy in the children, the level of CRP and SAA have been determined in 15 patients with bacterial and 15 patients with aseptic meningitis.

Patients who had positive CSF culture and/or gram staining and/or acute bacterial meningitis probability score greater than 0.1 (Calculated by Hoen formula) were included in the bacterial meningitis group.

In the differentiation of bacterial and aseptic meningitis, when 150 mg /L for SAA and 50 mg/L for CRP are used for cut-off value, positive predictive value is % 73.3 for CRP and % 66.7 for SAA. The serum levels of the two acute-phase reactants decrease during the treatment. On the other hand, the decrease in CRP levels over time are not so significant statistically whereas the decrease in SAA levels were significant.

Key words: childhood, meningitis, acute phase reactants

*15. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (5-10 Haziran 2000, Antalya).

GİRİŞ

Menenjit santral sinir sisteminin (SSS) enfamasyonudur. Enfamasyon bir çok enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etkenler tarafından oluşturulabilir⁽¹⁾.

Viral menenjitlerde antibiyotik tedavisine gerek olmadığından bakteriyel ve aseptik menenjitlerin hızla ayırt edilmesi gerekir. Bununla birlikte bu ayırımın yapılmasında Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemeleri kısmen yardımcı olsa da her zaman kesin ayırım mümkün değildir. Etkenin BOS'da gösterilmesi kesin ayırım için gereklidir⁽¹⁾.

'Serum C-Reaktif Protein (CRP) ve amiloid-A protein (SAA) invazif bakteriyel enfeksiyonlarda karaciğerde hızla sentez edilen akut faz proteinleridir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmede yararlı olduğu gösterilmiştir. Enfamasyon ve doku harabiyetinin başlamasının hemen ardından CRP plazma düzeyi artmaya başlar, daha sonra her sekiz saatte bir iki kat artış göstererek yaklaşık 36.-50. saatlerde zirve noktasına ulaşır. CRP düzeyleri enfamasyon ve doku harabiyeti sürdükçe yüksek kalır ancak yarılanma ömrü 4-7 saat kadar olduğundan iyileşme ile birlikte hızla düşer⁽²⁾.

SAA konsantrasyonlarının ise enfamasyonun başlamasından sonraki 12 saat içinde yükselmeye başladığı, 48. saatte zirve değerine ulaşp 4-5 gün içinde normal değerlere düştüğü gösterilmiştir^(3,4).

Literatürde aseptik ve bakteriyel menenjit ayırımında serum ve BOS CRP düzeylerinin kullanılabilirliğini araştıran bir çok çalışma vardır^(5,6). SAA özellikle bakteriyel menenjitlerde CRP'ye göre daha az çalışılmakla birlikte çocuklarda bu amaçla kullanılabileceğini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, aseptik ve bakteriyel menenjit ayırımında SAA ve CRP gibi akut faz reaktanlarının kullanılabilirliğini ve tedavi ile plazma düzeylerindeki değişikliklerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabi-

lim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesinde menenjit tanısı ile izlenen, yenidoğan dönemi dışındaki 30 hasta dahil edilmiştir. Aynı sayıda, yaş ve cins dağılımı benzer sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak alınmıştır.

Bakteriyel menenjit tanısı; BOS'da bakterinin gösterilmesi (kültür, gram boyama) veya BOS'da pleositoz varlığında kan kültüründe mikroorganizma tespit edilmesi veya Hoen formülü ile hesaplanan akut bakteriyel menenjit olasılığı (pABM) değerinin 0.1'in üzerinde olması ile konulmuştur. Rutin BOS incelemeleri, kan kültürü ve bakteriyel antijen taraması ile mikroorganizma tespit edilemeyen 15 hasta viral menenjit grubunu oluşturmuştur. Hoen ve ark.⁽⁷⁾ BOS'da polimorfonükleer lökosit sayısı (PMNL), BOS proteini, kan glukozu ve beyaz küre değerlerinden kolay ve güvenilir bir formül geliştirmişlerdir. Akut bakteriyel menenjit olasılığını (pABM) = $1/1 + e^{-L}$ şeklinde formüle etmişlerdir. Hoen formülünde hesaplanan pABM değerinin 0.1'in üzerinde olması bakteriyel menenjit lehine kabul edilmektedir. Santral sinir sisteminde konjenital anomalisi olanlar, immün yetersizliği olanlar, renal ve hepatik yetersizliği olanlar, hastaneye başvurmadan önce antibiyotik tedavisi alanlar ve tüberküloz menenjit tanısı alanlar çalışmaya alınmamıştır.

Menenjit tanısı alan tüm hastalara aseptik ve bakteriyel ayırımı yapılmaksızın yaşları esas alınarak uygun antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Antibiyotik tedavisi öncesinde deksametazon uygulamasının inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki rolü bilindiğinden⁽⁸⁾ bakteriyel menenjit tanısı alan olgulara 0.15 mg/kg/doz'unda dexametazon her 6 saatte bir olmak üzere 4 gün boyunca verilmiştir. Hastalardan SAA ve CRP plazma düzeylerinin saptanması için EDTA'lı tüplere 0., 24., 48. saat ve 6. günlerde, kontrol grubundan bir kez venöz ponksiyon ile alınan kan santrifüj edilerek plazması ayrılmış ve -20 °C'de saklanmıştır. Daha sonra ELİSA yöntemi ile SAA kit; Massachusetts; USA) ve nefelometrik yöntem ile CRP (orion diagnostica, Espoo; Finland) düzeyleri saptanmıştır. Çalışmaya katılan tüm

hastaların BOS örneklerinde lateks aglütinasyon yöntemi ile bakteriyel antijen taraması (Wellcogen Bacterial Antigen Kit. 2L26, Murex-Biotech Limited, England) yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde "Ki-kare" testi, "Mann-Whitney U" testi, korelasyon analizi, "Fridman" testi ve "Wilcoxon" testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya yenidoğan dönemi dışındaki menenjit tanısı ile izlenen ve yaş ortalamaları 72 ay (Üç ay-13yaş) olan 17 erkek (%56), 13 kız (%44) hasta alınmıştır.

Hastalar klinik özellikleri, BOS bulguları (kültür, gram boyama) ve Hoen formülü ile hesaplanan pABM değeri esas alınarak iki gruba ayrılmıştır. BOS ve kan kültüründe bakteri üreyen veya BOS'un gram yaymasında bakteri saptanan veya pABM değeri 0.1'den büyük olan 15 hasta bakteriyel menenjit grubunu (1.grup) oluşturmuştur. Bu gruptaki subdural efüzyon ve hidrosefali ile komplike olan üç hastanın BOS ve kan kültüründe *Staphylococcus aureus*, izleminde kaybedilen bir hastanın kan kültüründe enterobacter üretilmiştir. Bu hastaların dışındaki bir hastanın BOS gram yaymasında gram(+) kok saptanmıştır.

pABM değeri 0.1'den küçük olan 15 hasta aseptik menenjit grubunu (2. grup) oluşturmuştur. Bu grubu oluşturan hastalarda rutin BOS incelemeleri, kan kültürü ve bakteriyel antijen taraması ile mikroorganizma tespit edilememiştir. Serolojik testler hastaların 5'inde spesifik viral etiyolojiyi göstermiştir: Kabakulak(n=3), Herpes simplex tip1 (n=2). Birinci gruptaki hastaların yaş ortalamaları 4.3±1.0 yıl (3ay-12yaş) ve semptomların süresi 2.9±0.6 gün(1-10) olarak saptanmıştır. Başvuru anında sekiz hastada ateş 38 °C'nin üzerinde idi, 12 hastada meningeal irritasyon bulguları pozitif olup, iki hastanın bilinci kapalıydı. İkinci gruptaki hastaların yaş ortalamaları 7.1±0.9 yıl (3ay-13yaş) ve semptomların süresi 3.1±0.7 gündü (1-10 gün). Başvuru anında beş hastada ateş 38 °C'nin üzerinde idi, yedi hastada meningeal irritasyon bulguları pozitif idi. Bilin-

ci kapalı hasta yoktu. Her iki grup arasında yaş, cins, hastaneye başvurmadan önceki hastalık süresi ve klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın her iki grup arasında BOS'daki ortalama nötrofil sayısı (p<0.001), protein (p<0.001) ve glukoz (p<0.01) ile kan beyaz küre sayılarının (p<0.05) ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar arasında BOS lenfosit ortalaması ve ateş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Tüm hastaların BOS ve kan parametreleri ortalama±standart hata olarak tablo I'de gösterilmiştir.

Birinci grubu oluşturan hastalarda 0., 24., 48., saat ve 6. gün CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı. Ancak 0., 24., 48., saat ve 6. gün SAA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.001). Ayrıca Birinci gruptaki hastaların 0.,48. saat ve 6.gün CRP ve SAA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı (TabloII). İkinci gruptaki hastaların ise 0.saat CRP ve SAA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı (Tablo III).

Birinci ve 2. gruptaki hastaların CRP ve SAA değerleri ortalama ±standart hata olarak tablo II ve III'de özetlenmiştir.

Bakteriyel ve aseptik menenjitlerin ayrımında ayırım değeri olarak CRP için 50 mgr/L, SAA için 150 mgr/L değerleri kullanıldığında CRP için duyarlılık %73.3, pozitif kestirim değeri %73.3, negatif kestirim değeri %73.3, SAA için duyarlılık %66.7, pozitif kestirim değeri %66.7, negatif kestirim değeri %66.7 olarak hesaplanmıştır.

Her iki grup klinik sonuç açısından karşılaştırıldığında ikinci gruptaki 15 hastanın tamamı şifa buldu, birinci gruptaki 15 hastanın 10 tanesi şifa buldu, üç tanesinde komplikasyon (ikisinde hidrosefali, birinde subdural efüzyon) gelişirken, iki tanesi exitus oldu.

Yaş ve cins dağılımları hasta gruplarına benzer, sağlıklı 30 çocukta saptanan normal SAA değeri ortalaması, 8.6±0.6 mg/ L (5-12 mg/L), CRP değeri ortalaması 10.3±1.6 mg/L (2-13mg/L) olarak hesaplanmıştır. Her iki pa-

Tablo I. Tüm Hastaların Ortalama BOS ve Kan Parametreleri

BOS parametreleri	1.Grup (Bakteriyel)	2. Grup (Aseptik)	P değeri
Nötrofil sayısı (mm ³)	2970±510 (200-5000)	199.2±53.7 (0-600)	<0.001
Lenfosit sayısı (mm ³)	150±100 (50-250)	516.7±327 (20-2100)	>0.05
Protein (mg/dl)	218.7±87.7 (54-350)	43±5 (21-84)	<0.001
Glukoz (mg/dl)	42±8.3 (5-120)	68.8±6 (51-126)	<0.01
Kan beyaz küre sayısı (mm ³)	17,500±3200 (3700-55,500)	10,500±780 (5,500-16,000)	<0.05

Tablo I. Tüm Hastaların Ortalama BOS ve Kan Parametreleri

BOS parametreleri	1.Grup (Bakteriyel)	2. Grup (Aseptik)	P değeri
Nötrofil sayısı (mm ³)	2970±510 (200-5000)	199.2±53.7 (0-600)	<0.001
Lenfosit sayısı (mm ³)	150±100 (50-250)	516.7±327 (20-2100)	>0.05
Protein (mg/dl)	218.7±87.7 (54-350)	43±5 (21-84)	<0.001
Glukoz (mg/dl)	42±8.3 (5-120)	68.8±6 (51-126)	<0.01
Kan beyaz küre sayısı (mm ³)	17,500±3200 (3700-55,500)	10,500±780 (5,500-16,000)	<0.05

Tablo III. 2. Gruptaki Hastaların CRP ve SAA Değerleri (Ortalama ±Standart Hata) ile CRP ve SAA Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi.

Zaman	SAA (mg/L)	CRP (mg/L)	P değeri
0. saat	203±192 (1-1180)	52±19 (10-289)	<0.05 (r=0.55)
24. saat	177±76 (2-1150)	43±11 (5-178)	>0.05
48. saat	444±120 (1-322)	35±10 (7-152)	>0.01
6. gün	6±6 (0-9)	22±6 (3-86)	>0.01

rametre için 0. saat değerleri karşılaştırıldığında hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0.001).

TARTIŞMA

Bakteriyel ve aseptik menenjit arasındaki ayırım ile akut bakteriyel menenjitlerin erken tedavisi sağlandığı gibi, aseptik menenjitlerde gereksiz antibiyotik tedavisi ortadan kalkar. Giderek artan antibiyotik direnci, hastanede kalış süresinin uzaması ve antibiyotik tedavisinin potansiyel yan etkileri düşünüldüğünde bu ayırımı yapmak kaçınılmazdır⁽⁹⁾.

Daha önce yapılan çalışmalarda CRP du-

yarlılığını Vaidya⁽¹⁰⁾ %100, Kamaroski⁽¹¹⁾ %66 olarak rapor etmişlerdir. Literatürdeki sonuçların farklı olması kullanılan teknik, yaş, örnekleme zamanı ve altta yatan başka bir hastalık varlığı ile açıklanmaktadır. Bizim sonuçlarımızda CRP testinin özgülüğü %73.3 olarak bulunmuştur.

Akut bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında serum CRP konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çok çalışma vardır^(5,6). Bu çalışmaların bir kısmında serum CRP düzeylerinin çocuklarda bakteriyel ve viral menenjitleri oldukça güvenilir bir şekilde ayırt edebildiği bildirilmiştir⁽⁵⁾. Diğer çalışmalarda serum CRP düzeylerinin aseptik ve viral menenjitli hasta-

larda geniş bir aralıkta yer aldığı ve değerlerin önemli ölçüde çakıştığı, bu nedenle ayırmda güvenilir olmadığı bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Yaptığımız çalışmada da CRP değerleri geniş bir aralıkta yer aldı ve değerler önemli ölçüde çakıştı. Bu sonuç ile CRP'nin , bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında kullanımı tartışmalıdır.

Bakteriyel menenjit grubunda CRP değerlerinin giderek azalmasına rağmen 0., 24., 48. saat ve 6. gün CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$). Bu sonuç ile CRP'nin hem tanı hem de hastalığın izlemi açısından yetersiz bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.

Bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında ayırım değeri olarak 150mg/L kullanıldığında SAA'nın duyarlılığı %66.7, özgüllüğü %66.7, negatif kestirim değeri % 66.7 ve pozitif kestirim değeri %66.7 bulunmuştur.

Hem bakteriyel hem de aseptik menenjit vakalarında giderek azalan 0., 24., 48.saat ve 6.gün SAA değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlar SAA'nın, viral enfeksiyonlarda daha hızlı plazmadan kaybolduğunu ve hem bakteriyel hem de viral menenjitli hastaların izleminde kullanılabilir akut faz reaktanı olduğunu göstermiştir.

Çeşitli çalışmalarda viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda inflamatuvar gösterge olarak SAA ve CRP gibi akut faz reaktanları kullanılmıştır. Tüm enfeksiyonlarda her iki akut faz reaktanı akut dönemde artmış ve onu takip eden konvelasan dönemde azalarak fizyolojik değerlere inmiştir. Her iki akut faz reaktanı da bakteriyel enfeksiyonlarda, viral enfeksiyonlardan daha yüksek değerlere ulaşmıştır. SAA başlangıçta CRP'ye oranla 5-11 kat daha fazla artmış, viral enfeksiyonlarda plazmadan daha erken kaybolmuştur^(3,4).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tüm hastalarda her iki akut faz reaktanı akut dönemde artmıştır. Ancak konvelasan dönemde SAA bakteriyel menenjit grubunda

sekiz hastada, aseptik menenjit grubunda 13 hastada azalarak fizyolojik sınırlara inmiştir. Ortalama SAA değerleri bakteriyel menenjit grubunda aseptik menenjit grubuna oranla yaklaşık üç kat daha fazla artış göstermiştir. Tüm hastalarda SAA, CRP'ye oranla dört kat daha fazla artış göstermiştir.

Bu sonuçlar ile her iki akut faz reaktanın bakteriyel menenjit tanısındaki yetersizliğine rağmen, SAA'nın hem bakteriyel hem de aseptik menenjitli hastaların izleminde kullanılabilir bir akut faz reaktanı olduğu, CRP'nin ise hastalığın izlemi açısından da yetersiz bir parametre olduğu kanısına varılmıştır.

Geliş Tarihi : 24.06.2003

Yayına kabul tarihi : 19.01.2003

Yazışma adresi:

Dr. Deniz TEKİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Prober GC. Infections of the central nervous system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Fifteenth edition, Philadelphia: WB Saunders Co 1996; 707-713.
2. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. Lancet 1981; 1: 653-656.
3. Miwata H, Yamada T, Okada M et al. Serum Amiloid A protein in acute viral infections. Arch Dis Child 1993; 68: 210-214.
4. Nakayama T, Sonoda S, Urano T et al. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. Clin Chem 1993; 39: 293-297.
5. Gray BM, Simmons DR, Mason H et al. Quantitative levels of C- reactive protein in cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis and other conditions. J Pediatr 1986; 108: 665-666.
6. Peltola HO. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system Lancet 1982; 1: 980-982.

7. Hoen B, Viel JF, Paquot C: Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 14: 267- 274.
8. Schaad UB, Lips V, Gnehm HE, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993; 342: 457-461.
9. F. Jaeger, J. Leroy, F. Duchene, et al. Validation of a Diagnosis Model for Differentiating Bacterial from Viral Meningitis in Infants and Children under 3.5 Years of Age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 418-421.
10. Vaidya AK, Wagle NM, Merchant SM. Use of CSF C-reactive protein in differentiating bacterial and nonbacterial meningitis. *J Post Grad Med* 1987; 33: 58-60.
11. Komorowski RA, Farmer SG, Knox KK. Comparison of cerebrospinal fluid C-reactive protein and lactate for diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 982-985.
12. Hansson LO, Axelsson G, Linne T, et al. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 625-630.