

## Çocuklarda öncesinde antibiyotik kullanan veya kullanmayan bakteriyel menenjitli olguları viral menenjitte ayırmada ilk alınan beyin-omurilik sıvısındaki bulguların yararlılığı

Usefulness of initial cerebrospinal fluid findings in distinguishing childhood bacterial meningitis with and without prior antibiotherapy from viral meningitis

Yücel Taştan(\*)

### Özet

Menenjitlerin erken dönemde ayırıcı tanısına yardımcı olabilecek bir gösterge günümüze kadar saptanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, akut bakteriyel menenjitli (ABM) viral menenjitlerden (VM) ayırmada başlangıçta beyin-omurilik sıvısında (BOS) klasik olarak araştırılan verilerin değerli olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmaya alınan 76 menenjitli çocukta 69'unun tanısı kanıtlandı. Bunların 37'si VM (yaş ort: 82.7 ay), 32'si ise ABM'li olgulardı. Bakteriyel menenjitlilerin 11'i öncesinde antibiyotik kullanmış (BM2, yaş 42.5ay), 21'i ise kullanmamıştı (BM1, yaş 51.2 ay). İlk BOS'ta şeker, protein düzeyi, lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve nötrofil oranı ile BOS şekeri/ kan şekeri oranı belirlendi. Farklı sınır değerler alınarak bu bulguların duyarlılık, özgüllük ve pozitif ve negatif kestirim değerleri hesaplandı. Sonuçlara göre, bu verilerin hiçbiri tek başına ABM'lileri belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildi. Bununla beraber BOS'ta protein ( $\geq 100$ mg/dl) artışı, hem öncesinde antibiyotik kullanmayan (duyarlılık %72, özgüllük %97) hem de kullanan ABM'li olguları (duyarlılık %74, özgüllük %97) belirlemede, nötrofil üstünlüğü ( $\geq 0.50$ ) ve MNS artışı ( $\geq 100$ /mm<sup>3</sup>) ise sadece öncesinde antibiyotik kullanmayan ABM'yi VM'den ayırmada (duyarlılık %90, negatif kestirim değeri %90) faydalı bulundu.

Sonuç olarak; tek başına ilk BOS bulgularının hiçbiri, ABM'yi VM'den kesin olarak ayırmaya yardımcı olamamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Viral menenjit, bakteriyel menenjit, beyin omurilik sıvısı (BOS), çocukluk çağı

### Summary

The aim of this prospective study is to evaluate the performance of cerebrospinal fluid (CSF) glucose and protein level, white blood cell count with differential, absolute neutrophil count (ANC) and ratio of CSF glucose to serum glucose in discriminating acute bacterial meningitis (ABM) from viral meningitis (VM) on admission. A total 76 children with meningitis were studied, 7 of whom were excluded from the study because of unproven diagnosis. Of the 69, 32 children had proven ABM and 37 had VM. The patients in the ABM group were subdivided into two subgroups according to their previous antibiotic usage (BM2, n:11) or not (BM1, n:21). The mean ages of BM1, BM2 and VM groups were 51.2, 42.5, and 82.7 mos, respectively. In all of the cases, CSF parameter levels were measured on admission to the paediatric emergency department. The sensitivity, specificity and predictive values were evaluated at different 'cut off' values

None of the initial CSF parameters investigated in this study have high sensitivity and specificity in discriminating ABM cases from VM cases in the early diagnostic work-up. However, increased CSF protein level ( $\geq 100$ mg/dl) may be useful in distinguishing either ABM cases with (sensitivity 74%, specificity 97%) and without (sensitivity 72%, specificity 97%) prior antibiotic usage from VM cases. Either increased CSF ANC ( $\geq 100$ /mm<sup>3</sup>) or neutrophil ratio ( $\geq 0.50$ ) were also useful in discriminating ABM cases without prior antibiotic usage from VM cases with high sensitivity (90%) and negative predictive value (90%). Our findings showed that the initial CSF parameters had no high diagnostic value in distinguishing ABM with and without prior antibiotic usage from VM in early diagnostic work-up.

**Key words:** Viral meningitis, bacterial meningitis, cerebrospinal fluid (CSF), childhood

(\*) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Birim, Doç. Dr.

**Yazışma adresi:** Ataköy, 9. Kısım, B-12, D8, Ataköy - İstanbul, Tel. (212) 413 84 84, E-mail:tastan@istanbul.edu.tr

## Giriş

Akut bakteriyel menenjit (ABM), çocuklarda halen morbidite ve mortalitesi (%6-12) yüksek bir hastalıktır. Ölümün ve kalıcı sekellerin önlenmesinde en önemli faktör erken antibiyotik tedavisine başlanıp başlanmamasıdır. Benzer klinik bulgularla giden viral menenjitler (VM) ise çocuklarda daha sık görülür. Genellikle selim seyirlidir ve antibiyotik tedavisi etkili değildir (1-4). Tedavi yaklaşımı oldukça farklı olan bu menenjitleri ilk beyin-omurilik sıvı (BOS) bulgularıyla ayırmak her zaman mümkün olmamaktadır. Menenjit tanısından önce antibiyotik kullanan olgularda ayırım daha zordur. Günümüze kadar erken tanıda kesin sonuç verebilecek hiçbir gösterge belirlenememiştir (5). Ayırıcı tanı yapılmayan menenjitli çocuklar genellikle hastaneye yatırılmakta ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanarak izlenmekte ve kültür sonucu beklenmektedir. Bu nedenle, her yıl yüzlerce çocuk gereksiz yere hastaneye yatırılmakta ve antibiyotik kullanmaktadır. Ciddi bir hastalık olan BM'yi belirleyecek göstergenin değerli olabilmesi için gerçek hastaları mutlaka belirlemesi, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek için ise yalancı pozitifliğin de düşük olması gerekir.

Menenjitlerin ayırıcı tanısında 'altın standart' hemokültürde veya BOS'ta etkenin üretilmesi veya virüsün izolasyonudur. Tedaviye başlamak için bunların sonuçlarını beklemek gecikmeye (en az 24 saat) neden olur (6,7). Hızlı sonuç veren testlerin (BOS'ta Gram boyama ile bakteri veya lateks aglutinasyon testi ile antijen aranması) duyarlılıkları düşüktür ve bir kısmı antibiyotik kullanımından etkilenir (8-10). Enflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6 vb.) BOS'taki düzeyleri veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile BOS'ta antijen aranması erken tanıya yardımcı olur fakat masraflıdır (11-13). Literatürde, menenjitlerin ayırıcı tanısında ilk BOS'ta saptanan verilerin değeri konusunda oldukça farklı sonuçlar bildirilmektedir (5,14-24). Çalışmanın amacı, ABM'lileri VM'den ayırmada ilk BOS bulgularının yararlı olup olmadığını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Birimi'nde Ocak 2000-Haziran 2001 tarihleri arasında, menenjitler-

de akut faz yanıtlarını araştıran bir başka çalışma ile aynı zamanda yürütüldü. Çalışmaya, menenjit-ten şüphelenilen ve BOS'unda  $\geq 10/mm^3$  lökosit (BK) olan 76 çocuk alındı. İmmün yetersizliği olanlar, kemoterapi alanlar ile 2 aydan küçük çocuklar çalışmaya alınmadı.

Başvuruda yaş, cins, meninjiyal belirtilerin başlama zamanı, antibiyotik kullanımı varsa adı, süresi, uygulanma yolu kaydedildi. Ailelerden lomber ponksiyon için yazılı, çalışma için ise sözel izin alındı.

Her olgunun ilk BOS'unda şeker ve protein düzeyi ile BK sayısı, nötrofil oranı ve mutlak nötrofil sayısı (MNS) ile eş zamanlı kan şekeri saptanarak BOS şekeri/kan şekeri (şeker oranı) oranı hesaplandı. Lökosit thoma lamında sayıldı, BOS'ta sayılmayacak kadar fazla BK olduğunda sayı 5000/mm<sup>3</sup> olarak kabul edildi. Şeker düzeyleri glikoz heksokinaz metodu (DiaSys Diagnostic systems GmbH, Germany) ile belirlendi. Yayma hazırlanarak BOS BK dağılımı (metilen mavisi) ve bakteri (Gram boyama) araştırıldı. Lateks aglutinasyon testi ( Slidex meningite-kit 5, BioMerieux, France) ile bakteri antijeni (H.İnfluenzae tip b (HİB), S.pnomoniae, N.meningitidis (grup A,B,C) ve E.coli-K1 antijeni) araştırıldı. Bütün olgulardan hemokültür alındı ve BOS'ları hasta başında Bactec Peds Plus/F besiyerine (Becton Dickinson, France) ekildi.

Şüpheli olgularda kabakulak anti-İgM araştırıldı. Her olgunun ilk BOS'undan 1cc ayrıldı ve eksi 70°C'de saklandı. Çalışma sonunda tanısı kesinleşmemiş 39 olguda H.simplex 1-2, L. koriomenjitis, enterovirüs ve streptolizin gen'i PCR ile Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvar'ında araştırıldı.

Tanı kriteri olarak ABM'de; a) BOS veya hemokültürde bakteri üremesi, b) lateks aglutinasyon testinin pozitif olması, c) PCR pozitifliği, d) Gram boyamada bakteri saptanması, alındı. Viral menenjitte ise; a) BOS ve hemokültürde bakteri ürememesi, b) BOS lateks ve Gram boyamasında bakteri saptanmaması, c) başlangıçta klinik ve BOS verilerine dayanılarak VM düşünülüp antibiyotik verilmeden izlenme, d) BOS'ta PCR ile viral nükleik asit saptanması, e) belirgin viral klinik tablo (kabakulak, suçiçeği), f) viral seroloji pozitifliği, f) BOS'ta belirgin mononükleer hücre üstünlüğü, tanı kriteri olarak alındı (25). Tanı öncesi antibiyotik kullanan ABM'liler BM2, kullanmayanlar ise BM1 olarak sınıflandırıldı..

İstatistiksel değerlendirme; Üç grup ortalamaları

önce Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi ile karşılaştırıldı. İkinci basamakta, gruplar arasında belirgin farklılıkları saptamak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Benforroni düzeltmesinden ( $a/n = 0.05/3$ ) sonra anlamlı p değeri belirlendi ( $p < 0.016$ ). Fisher testi gruplar arası nominal verilerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Ayırıcı tanıda BOS bulgularının duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim (PKD) ve negatif kestirim değeri (NKD) hesaplandı (26). İstatistiki değerlendirmeler için bilgisayarda SPSS 6.0 programı kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 76 çocuktan 7'si kesin tanıya varılmadığı için çalışma dışında bırakıldı. Geri kalan 69 olgunun 37'sine VM (15 kız, 22 erkek), 32'sine ABM tanısı konuldu. Akut bakteriyel menenjitlilerin 11 (7K, 4E)'i öncesinde antibiyotik kullanan (BM2), geri kalan 21 olgu (9K,12E) ise öncesinde antibiyotik kullanmayan olgulardı (BM1). Yaş ortalaması VM'de BM1 ve BM2'den daha büyüktü (sırasıyla,  $p < 0.002$ ,  $p < 0.015$ ) (Tablo II). Bir BM2 bir de BM1'li olgu tedavi sırasında exitus oldu.

Öncesinde antibiyotik kullanan (BM2) olguların 4'ü (2'si 5 gün, 2'si 4 gün) seftriakson (im), 3'ü (3 gün) prokain penisilin (im.), 2'si (10 gün, oral) sulbactam-ampisillin, 1'i (3 gün, oral) azitromisin ve 1'i (7 gün, oral) trimetoprim+sulfametoksazol kullanmıştı. Antibiyotik kullanma süresi ortalama 4.2 gündü (3-10 gün). Klinik belirtilerin başlamasından

BOS alınmasına kadar geçen ortalama süre, BM2'de 66 saat, BM1'de 18 saat ve VM 48 saat'den daha uzundu.

Olgularımızdaki menenjit etkenleri Tablo I'de verilmiştir. Hem BM1'de (%33) hem de BM2'de (%45) en sık üreyen bakteri S.pnömonia, ikinci sıklıkta HİB (BM2'de %36, BM1'de %28), VM'de ise en sık neden kabakulak (%40), ikinci neden (%21) enterovirüslerdi. Kültürde üreme oranı BM1'de, BM2'den yüksekti (Fisher Exact,  $p < 0.021$ ).

Tablo: II'de, ilk BOS verileri ile karşılaştırmalar verilmiştir. Üç grup arasında, BOS protein düzeyi, BK sayısı, nötrofil oranı, MNS ve şeker oranı anlamlı olarak farklı bulundu (Kruskal-Wallis). Bazı olgularda ( BM1 %57, BM2 %27, VM %19 ) kan şekeri yüksekti ( $\geq 120$ mg/dl ).

Tablo III'de BM1-VM, Tablo IV'de ise BM2-VM ayırıcı tanısında, ilk BOS bulgularının belli sınır değerlerde ('cut off') duyarlılık, özgüllük, PKD ve NKD değerleri verilmiştir.

### Tartışma

Çocukluk çağında ABM acil tedavi edilmesi gereken bir hastalık iken, VM genellikle selim seyirli ve kendiliğinden iyileşirler (1-4). Başlangıçta ABM-VM ayırımı yapmak bazen güçtür. Bu nedenle ayırıcı tanı yapılamayan menenjitliler kültürler sonuçlanıncaya kadar antibiyotik tedavisine alınmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ilk BOS bulgularının ABM-VM ayırımında değerli olup olmadığını araştırmaktır.

Tablo I: Menenjitli olgularımızın etyolojik etkenleri (n:69)

Öncesinde antibiyotik kullanmayan bakteriyel menenjit (BM1) (n:21)	Öncesinde antibiyotik kullanan bakteriyel menenjit (BM2) (n:11)	Viral menenjit (VM) (n:37)
<b>Kültürde üreme</b>	<b>Kültürde üreme</b>	<b>Serolojik tanı</b>
7 S.pneumonia	2 H.influenzae tip b	12 Kabakulak spesifik anti- İgM pozitifliği
4 H.influenzae tip b	1 S.pneumonia	
4 N.meningitidis	<b>BOS lateks pozitifliği</b>	<b>Klinik tanı</b>
1 Salmonella enteridis	2 H.influenzae tip b	3 Kabakulak meningoensefalit
<b>BOS lateks pozitifliği</b>	2 S.pneumonia	1 Suçiçeği
2 H.influenzae tip b	<b>BOS Gram boyama</b>	<b>BOS PCR incelemesi</b>
BOS Gram boyamada	1 Gram (+)diplokok	8 Enterovirüs
3 Gram (+) diplokok	1 Gram (-) diplokok	1 Herpes simpleks tip1+2
	<b>Streptolizin gen'i pozitif (PCR)</b>	<b>Antibiyotik verilmeden izlenenler</b>
	2 olgu	12 olgu

Yücel Taştan. Çocuklarda öncesinde antibiyotik kullanan veya kullanmayan bakteriyel menenjitli olgular

Günlük uygulamada ayırıcı tanıda en fazla zorluk çekilen olgular, tanı öncesinde ağızdan veya kas içi antibiyotik kullanan menenjitli olgulardır. Bunlarda tanı ve tedavi genellikle gecikmektedir.Yeterli antibiyotik tedavisi görmeyen ABM'de menenjiyal enflamasyonun ilerlemesi sonucu BOS'taki bulguların belirgin pürülan özellik göstermesi beklenir (13). Fakat çalışmamızda, erken getirilen (18 saat) ile geç getirilen (66 saat) ve öncesinde antibiyotik kullanan ABM'lilerin ilk BOS bulguları genel olarak

Tablo II: Öncesinde antibiyotik kullanan ( BM2 ) ve kullanmayan bakteriyel menenjitliler (BM1) ile viral menenjitlilerin (VM) ilk alınan BOS bulguları ve gruplar arası karşılaştırmalar

	BM1 n:21 ort.±SD	BM2 n:11 ort.±SD	VM n:37 ort.±SD	Kruskal- Wallist P	Mann-Withney U‡ P 1	P 2	P 3
Yaş (ay )	51.2 ±37.3 (3-120 )	42.5 ± 43.3 (3-96)	82.7 ±24.8 (4-120)	0.02	0.39	0.002	0.015
Kan şekeri (mg/dl)	128 ±42 (87-186)	117 ±27 (66-241)	104 ±24 (57-126 )	0.028	0.14	0.008	0.5
BOS şekeri (mg/dl)	45.6 ± 22.3 (13 – 86)**	34.5 ± 20.5 (4 – 67 )	58 ± 17 (29 – 105)	0.0001	0.23	0.002	0.02
BOS şekeri /kan şekeri %	0.38 ± 0.21 (0.11 – 0.85)	0.32 ± 0.21 (0.03 – 0.64)	0.57 ± 0.16 (0.24 – 1)	0.0001	0.56	0.001	0.002
BOS lökosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	3 363 ± 2167 (100 – 5000)	2 606 ± 2264 (270 – 5000)	682 ± 954 (40 – 5000)	0.0001	0.28	0.0001	0.005
BOS nötrofil oranı (%)	83.4 ± 25 (10 – 100)	53.2 ± 34 (20 – 98)	44.2 ±34.6 (0 – 100)	0.0001	0.012	0.0001	0.5
BOS'ta MNS (mm <sup>3</sup> )	3 072 ± 2662 (10 – 5000)	1619 ±1984 (30 – 4508)	343 ± 685 (0 – 1190)	0.0001	0.04	0.0001	0.7
BOS protein (mg/dl)	267.8± 2961 (14 – 1 200)	133.6 ± 79.2 (122 – 300)	40.5 ± 32.9 (14 – 151)	0.003	0.14	0.0001	0.0001

\*Beyin omurilik sıvısı

\*\*Parantez içindeki veriler dağılımı göstermektedir

† Kruskal-Wallis ( üçlü karşılaştırma) P<0.05

‡ Man-Withney U ( ikili karşılaştırma), p1=BM1 ile BM2, p2=BM1 ile VM, p3=BM2 ile VM. Benforroni düzeltmesinden sonra anlamlı p değeri p<0.016

Tablo III: Öncesinde antibiyotik kullanmamış olan bakteriyel menenjitlileri (BM1, n:22) viral menenjitlilerden (VM, n:37) ayırmada ilk alınan BOS bulgularının tanısal değeri (%)

BOS'ta	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri
Protein düzeyi				
≥ 50 mg/dl	80	84	74	89
≥100 mg/dl	72	97	94	85
Şeker düzeyi ≤ 40mg/dl	38	91	72	72
BOS şekeri/kan şekeri oranı ≤ 0.5	72	62	52	80
Lökosit sayısı				
≥ 500/mm <sup>3</sup>	86	60	54	88
≥ 10.00/mm <sup>3</sup>	71	78	65	78
Nötrofil oranı ≥% 50	90	54	54	90
Mutlak nötrofil sayısı ≥100/mm <sup>3</sup>	90	48	50	90

örtüşüyordu (Tablo II). Beklenenin aksine öncesinde antibiyotik kullanmayan ABM'lilerde nötrofil üstünlüğü daha belirgindi. Ayırıcı tanıda her zaman sorun yaşanan öncesinde antibiyotik kullanan ABM ile VM karşılaştırıldığında ise antibiyotik kullanan ABM'de bakteriyel enfeksiyon özelliği olarak BOS'ta BK sayısı ve protein düzeyi oldukça yüksek, şeker oranı ise düşük bulundu (Tablo I). Fakat BOS şeker düzeyi, MNS ve nötrofil oranı ilginç olarak farklı bulunmadı. Olgularımızdaki aksine etkin ABM tedavisine (intravenöz, yüksek doz etkili antibiyotik) rağmen BOS'taki BK dağılımı oldukça geç (48-72 saat) etkilendiği bildirilmektedir (27). Bu çalışma sonuçları ise önce kullanılan antibiyotiklerin menenjiyal enfeksiyonun ilerlemesini ve BK dağılımını kısmen etkilediğini düşündürmektedir. Sonuç olarak bir çok etken öncesinde antibiyotik kullanan ABM'li olguların BOS'taki BK dağılımının VM'lilerle örtüşmesinden sorumlu olabilir (28, 31). Nedeni ne olursa olsun bu çalışma sonuçları, BOS'ta MNS ve nötrofil oranının yüksek, BOS şekerinin düşük olmasının günlük uygulamalarda tek başına ABM lehine yorumlanmaması gerektiğini göstermektedir.

Klasik bilgilere göre uygun olarak öncesinde antibiyotik kullanmayan ABM'li olgularımızda VM'den farklı olarak BOS'ta BK sayısı, MNS ve nötrofil oranı ve protein düzeyi yüksek, şeker düzeyi ile şeker oranı düşük bulundu (1,3,22) (Tablo II). Bu istatistik veriler olgu bazında hem öncesinde antibiyotik kullanan hem de kullanmayan ABM'lileri ilk alınan BOS bulgularıyla VM'den ayırtmanın güç olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma sonuçları, ilginç olarak ilk alınan BOS

bulgularının hiçbirinin ABM'yi belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığını gösterdi. Ayrıca günlük uygulamalarda ayırıcı tanıda sık kullanılan BOS'ta BK sayısı, şeker düzeyi ve şeker oranı da ABM'li olguları belirlemede bazı çalışmaların aksine faydalı bulunmadı (5, 20, 21, 34, 35). Bununla birlikte bazı BOS bulguları belirli yanığı paylarıyla ayırıcı tanıda yararlı olabilir (Tablo IV). Öncesinde antibiyotik kullanan veya kullanmayan ABM'lileri belirlemede en faydalı bulgu BOS'ta protein birikimidir. Beyin-omurilik sıvısında protein artışı kan-BOS bariyerinin hasarına bağlıdır. Bu çalışmanın sonuçları ABM'de bu bariyerin oldukça fazla hasara uğradığını bildiren klasik bilgileri desteklemektedir (1-4). Protein sınır düzeyi düşük ve yüksek ( $\geq 50$  mg/dl,  $\geq 100$ mg/dl) alındığında, öncesinde antibiyotik kullanmayanları belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllükle (sırasıyla; duyarlılık; %80-72, özgüllük; %84-97) yararlı bulunurken, öncesinde antibiyotik kullanan ABM'leri belirlemede ise yüksek sınır düzey ( $\geq 100$ mg/dl) daha yararlı bulundu (duyarlılık %74, özgüllük %97, PKD %90, NKD %95). Diğer çalışmalarda ise öncesinde antibiyotik kullanmayan ABM'yi belirlemede BOS proteininin değişik sınır düzeylerine göre (0.4-2.0 g/L) duyarlılığı (%55-91) ve özgüllüğü (%35-100) oldukça farklı bildirilmektedir (20,34-36). Bu çalışmada, ayrıca öncesinde antibiyotik kullanmayan ABM'yi belirlemede BOS'ta nötrofil üstünlüğü (nötrofil oranı  $\geq 0.50$ ) ve MNS artışının ( $\geq 100/mm^3$ ) da aynı düzeylerde yararlı olabileceği dikkat çekmekle birlikte (duyarlılık %90, NKD %90) özgüllükleri oldukça düşük bulundu (Tablo III). Çok sayıda araştırmacı, ABM'lilerin büyük ço-

Tablo IV: Öncesinde antibiyotik kullanan bakteriyel menenjitlileri (BM2, n:11) viral menenjitlilerden (n:37) ayırmada ilk alınan BOS bulgularının değeri (%)

BOS'ta	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri
Protein düzeyi				
$\geq 50$ mg/dl	73	84	57	91
$\geq 100$ mg/dl	74	97	90	95
Şeker düzeyi $\leq 40$ mg/dl	63	91	70	89
BOS şekeri/kan şekeri oranı $\leq 0.5$	72	62	36	88
Lökosit sayısı				
$\geq 500/mm^3$	82	60	35	88
$\geq 10.00/mm^3$	45	76	35	82
Nötrofil oranı $\geq 50\%$	64	54	30	82
Mutlak nötrofil sayısı $\geq 100/mm^3$	63	49	27	82

ğunluğunda (%80-95) BOS'ta nötrofil üstünlüğü olduğunu ve BOS'ta bir veya birden fazla nötrofilin bile ABM lehine alınması gerektiğini bildirmektedirler (28-33). Fakat başlangıçta VM'lilerde de BOS'ta nötrofil artışının olması, bunların tanıda tek başına kullanılmasının yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir (27).

Yetişkinlerde ise, öncesinde antibiyotik kullanan ABM'yi belirlemede BOS'ta protein ( $\geq 130$ mg/dl, duyarlılık %83, özgüllük %86) ve laktat artışının ( $\geq 3.2$ mmol/L) yararlı (duyarlılık %83, özgüllük %91) olduğu, antibiyotik kullanmayan ABM'yi belirlemede ise BOS'ta MNS artışının (duyarlılık %91, özgüllük %93) yararlı, BOS'ta laktat artışının ise çok yüksek duyarlılık ve özgüllükle (duyarlılık %100, özgüllük %99.6) kesin sonuç verebileceği bildirilmektedir (19). Çocuklarda da BOS'ta laktat artışının ABM'leri belirlemede değerli olduğu ileri sürülmektedir (17).

Günlük uygulamada şeker oranı düşük olduğunda bakteriyel enfeksiyon düşünülmektedir. Bu oran kan şekeri düzeyinden etkilenmektedir. Bu çalışmada ABM (BM1'de %57, BM2'de %27) ve VM'lilerin (%19) de önemli bir kısmında kan şekerinin yüksek ( $\geq 120$ mg/dl) bulunması ilginçtir. Kan şekeri yüksek olduğunda ayırıcı tanıda tek başına şeker oranı yanıltıcı olabilir.

Diğer çalışmalarda olduğu gibi öncesinde antibiyotik kullanan olgularımızda kültürde üremenin az olması, bu olgularda BOS'ta antijen araştırma testlerin tanıdaki değerini arttırmaktadır (28-30).

Menenjitlerin ayırımında BOS bulgularının yararlılığının farklı değerlerde bildirilmesi, çalışma gruplarında etken patojenlerin farklı sıklıkta olması, araştırılan verilerin farklı metodlarla ölçülmesi, istatistikî değerlendirmelere temel olan verilerin sınır değerlerinin farklı alınması, bazı araştırmaların retrospektif olması veya olgu sayısının yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada da BM2 grubunda olgu sayısının yeterli olmaması, önemli bir eksiklik olarak görünmektedir.

Sonuç olarak, öncesinde antibiyotik kullanan veya kullanmayan ABM'in VM'den kesin olarak ayırmada, ilk BOS bulgularının hiçbiri tek başına değerli bulunmadı. Bu sonuçlar, menenjitlilerin ayırıcı tanısında öykü, hastanın kliniği ve BOS bulgularının birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağını göstermektedir. Ayırıcı tanıda kullanılacak yeni göstergelerin saptanması için kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

#### Kaynaklar:

1. Saez-Llorens S, McCracken G. Meningitis. In: Katz SL, Gershon A, Hotez PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10th edition. St.Louis: Mosby, 1998: 265-79.
2. Feigen R, Pearlman E. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigen RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders. 1998: 400-29.
3. Gershon A, LaRussa P. Viral infections of the central nervous system. In: Katz SL, Gershon A, Hotez PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10th ed. St.Louis: Mosby, 1998: 650-66.
4. Cherry JD. Aseptic meningitis and viral meningitis. In: Feigen RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 450-7.
5. Negrini B, Kelleher KJ, Wald AR. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 105: 316-9.
6. Coant PN, Kornberg AE, Duffy LC, Dryja DM, Hassan SM. Blood culture results as determinants in the organism identification of bacterial meningitis. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8:200-5.
7. Garcia-de-Lomas J, Navarro D. New directions in diagnostics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: S43-8.
8. Marton KI, Gean AD. The spinal tap: a new look at an old test. *Ann Intern Med* 1986; 104: 840-8.
9. Perkins MD, Mirret S, Reller LB. Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1486-91.
10. Finlay FO, Witherow H, Rudd PT. Latex agglutination testing in bacterial meningitis. *Arch Dis Child*. 1995; 73:160-1.
11. Dulkerian S, Kilpatrick L, Costarin AT, et al. Cytokine elevation in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995; 126 : 872-6
12. Arditi M, Manogue KR, Caplan M, Yogev R. Cerebrospinal fluid cachectin/ tumor necrosis factor - and platelet-activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children. *J Infect Dis* 1990; 162: 139-47.
13. Davis S, Hill H, Feigl P, Arnstein E. Partial antibiotic therapy in *Haemophilus influenzae* meningitis. *Am J Child Dis* 1975 ;129 : 802.

14. Sheldon L, Kaplan MD. Clinical presentations diagnosis, and prognostic faktors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 579-94.
15. Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999 ; 34: 725-9.
16. Amir J, Harel L, Fraydman M, et al. Shift of cerebrospinal polymorphonuclear cell percentage in early stage of aseptic meningitis. *J Pediatr* 1991; 119: 938-41.
17. Controni G, Rodriguez WJ, Hicks JM, et al. Cerebrospinal fluid lactic acid levels in meningitis. *J Pediatr* 1997; 91: 379-84.
18. Brook I, Briknell K, Overtruf GD, Finegolg SM. Measurement of lactic acid in cerebrospinal fluid of patint with infections of central nervous system. *J Infect Dis* 1978;137: 384-90.
19. Kleine OT, Zwerenz P, Zöfel P, Shiratory K. New and old markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Research Bulletin* 2003; 61: 287-97
20. Genton B, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adults meningitis. *Intensive Care Med* 1983;15:277-84
21. Lindquist L, Linn T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of of meningitis: a study of 710 patients with suspected central system infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7:374-80.
22. Bonadio W. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 423-32
23. El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 615-20.
24. Michelow IC, Nicol M, Tiemessen C, Chezzi C, Pettifor JM. Value of cerebrospinal fluid leukocyte aggregation in distinguishing the causes of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 66-72
25. Duran M, Calderwood S, Weber D, et al. Acute bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
26. Özdamar K. SPSS ile biyoistatistik, 4th ed. Kaan Kitabevi; Eskişehir, 2001.
27. Bonadoni WA. Cerebrospinal fluid changes after 48 hours of effective therapy for *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 426.
28. Converse G, Gwaltney J, Strassburg D, Hendley J. Alteration of cerebrospinal fluid findings by partial treatment of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1973; 83: 220.
29. Kaplan S, Smith E, Wills C, Feigine R. Association between preadmission oral antibiotic therapy and cerebrospinal fluid findings and sequelae caused *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 626-32
30. Nye F. The value of initial laboratory investigations in the managment of meningitis. *J Infect* 1983; 7: 7-31
31. Straussberg R, Harel L, Nussinovitch, Amir J. Absolute neutrophil count in aseptic and bacterial meningitis related to time of lumbar puncture. *Pediatric Neurology* 2003; 28: 365-9
32. Maxson S, Lewno MJ, Schutze GE. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr* 1994;125: 235-8.
33. Onorato İM, Wormser GP, Nicholas P. Normal CSF in bacterial meningitis. *JAMA* 1980; 244: 1469-71.
34. Klein J, Feigine R, McCracken G. Report of the task force on diagnosis and managment of meningitis. *Pediatrics* 1986;78: 959.
35. Briem H. Comparison between cerebrospinal fluid cocentrations of glucose, total protein, chloride, lactate, and total aminoacids for diferantial diagnosis of patients with meningitis. *Scand J Infect Dis* 1983;15: 277-84.
36. Thompson EJ, Keir G. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid protein. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 425-35.