

## BOS C- REAKTİF PROTEİNİN AKUT BAKTERİYEL MEENENJİT TANISINDAKİ DEĞERİ

Dr. Bahattin TUNÇ (x)

Dr. Muzafer KÜRKÇÜOĞLU(xx)

### ÖZET

Eylül 1982-Mart 1983 tarihleri arasında kliniğimize menenjit şüphesi ile yaturalan ve lomber ponksiyonda mm<sup>3</sup>'de 10'den fazla hücresi bulunan 72 hastada ve 12 kontrol grubunda likör C-reaktif protein miktarı lateks aglütinasyon metodu ile kalitatif olarak tayin edildi.

Likör kültürü ile ve direk gram boyaması ile akut bakteriyel menenjit (ABM) olduğu tesbit edilen 24 hastanın 23'ünde (% 95) başlangıçtaki lomber ponksiyonda C-reaktif protein (C-RP) müsbet bulundu. Bu diğer meenenjit gruplarından elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı ( $\chi^2 = 24.76$ , P 0.001) Akut bakteriyel menenjitlerin tanı ve ayırıcı tanısında ve prognozunun tayininde, likör C-reaktif proteinin diğer parametrelerden daha kıymetli, güvenilir ve pratik olduğu gösterildi.

### GİRİŞ

Modern antibiotik tedavisine rağmen akut bakteriyel menenjitler çocukluk çağının ciddi bir problemi olarak devam etmektedir. (1,2,3) Servisimizde yatan enfeksiyöz hastalıkların yarısından fazlasını menenjitlerin teşkil etmesi bunun önemini göstermektedir.

Menenjitlerde ölüm oranı % 10-15 arasındadır (1,3) Hastalığın prognozunu etkileyen faktör erken teşhis ve zamanında başlanan uygun tedavidir. (3,4)

ABM'de tanı klinik bulgular ve BOS laboratuvar sonuçlarına göre koyulur, Hastalığın erken döneminde, küçük çocuklarda ve önceden antibiotik kullananlarda her zaman ABM'nin tipik klinik bulgularını tesbit etmek mümkün değildir. BOS bulguları da ABM için spesifik olmayabilir. Ayrıca BOS kültür çalışma-

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü.

larının geç sonuçlandığı göz önüne alınacak olursa tanı ve ayırıcı tanıda daha çabuk ve güvenilir sonuç veren laboratuvar metodlarının geliştirilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu konudan geliştirilen çeşitli metodlar arasında literatürde likör CRP tayini ile ilgili olarak sadece iki çalışmaya rastlanılmıştır (4,5)

Bu nedenle ABM'nin erken tanısında bunların non bakteriyel menenjitlerden kısa sürede ayrılmasında ve prognozunun tayininde lateks aglütinasyonu ile C-RP tayininin kullanılabilirliğini göstermek için bu çalışmayı yaptık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma servisimize menenjit şüphesi ile getirilen ve lomber ponksiyonda (LP) mm<sup>3</sup>'te 10'dan fazla hücresi olan 72 hasta ile BOS bulguları normal olan 12 çocuk üzerinde yapılmıştır.

Menenjit kabul edilen vak'alarda tedavinin başlangıcında üçüncü ve onuncu günlerinde olmak üzere usulüne uygun olarak LP yapıldı. Alınan BOS örneklerinden şeker, protein, klor, panti ve C-RP tayinleri yapıldı. Likör ve zamanlı kan şekerleri Folin-Wu, protein Bi-üret metodlarıyla ölçüldü (6). direkt olarak kanlı ve çukolatalı besi yerlerine, kan ise Vacutainer kültür şişelerine ekildi. Likör örneğinden gram yayma yapıldı ve hücre sayıldı.

C-RP için, C-RP Wellcotest (Wellcome Research Lab) kiti kullanıldı. Test yapılmadan önce kit reaktifleri oda ısısına getirildi. Kapiller peyet kullanılarak dilüe olmamış BOS örneğinden bir damla lam üzerine koydu. Bunun üzerine bir damla lateks süspansiyonu damlatılarak çubukla 1-2 dakika iyice karıştırıldı. Lam sağa sola eğilerek makroskopik olarak aglütinasyonun meydana gelip gelmediğine bakıldı, 3 dakika içinde aglütinasyon meydana getirmeyen örnekler 1/10 oranında serum fizyolojik ile sulandırılarak test aynen tekrarlandı. Parlak bir ışık kaynağı altında çıpak gözle aglütinasyon meydana getirmiş olanlar C-RP yönünden pozitif kabul edildi. Pozitifliğin derecesini tayin yönüne gidilmedi. 3 dakika içinde sulandırıldıktan sonrada aglütinasyon vermeyen örnekler negatif olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Yaşları 1 ay ile 14 yıl arasında değişen hasta grubunun ortalama yaşı  $8,5 \pm 0,2$  yıl kontrol grubunkine ise,  $9,2 \pm 0,8$  yıl idi.

0-2 yaş grubunda en sık rastlanan şikayetler ateş, kusma ve havale, 3-13 yaş grubunda ise ateş, kusma ve baş ağrısı idi. 2 yaşından küçüklerde fizik muayenede ateş, fontanel kabarıklığı ve ense sertliği, 2 yaşından büyüklerde ise menenjal iritasyon bulguları en sık tesbit edilen bulgular idi.

Hastalara LP yapıldıktan hemen sonra likörde gram boyaması yapıldı ve vak'aların 20'sinde (% 27,7) mikroorganizma tesbit edildi (Tablo-I)

Tablo-I: Vak'aların Likör Gram Boyama Sonuçları

| MİKROORGANİZMALAR | SAYI | %    |
|-------------------|------|------|
| Gram (+) kok      | 13   | 18,0 |
| Gram (—) diplokok | 7    | 9,7  |
| Görülemeyen       | 52   | 72,3 |
| TOPLAM            | 72   | 100  |

17 hastanın (% 23.6) likör kültüründe mikroorganizma üretildi. Likör kültür sonuçları Tablo-II'de gösterilmiştir.

Tablo-II: Etkenlerin Vak'alara Göre Dağılımı

| ETKENLER           | SAYI | %     |
|--------------------|------|-------|
| Pnömonokok         | 8    | 47,06 |
| N. Menenjitisi     | 7    | 41,18 |
| Staf. Koagulaz (+) | 1    | 5,88  |
| Nonhem. Streptokok | 1    | 5,88  |
| TOPLAM             | 17   | 100   |

Tedavi sırasında 8 vak'ada (% 11.1) çeşitli komplikasyonlar gelişti. (Tablo-III)

Tablo-III: Hastalarda Görülen Komplikasyonlar

| KOMPLİKASYONLAR | SAYI | %    |
|-----------------|------|------|
| DIC             | 2    | 2,8  |
| Görme Kaybı     | 1    | 1,4  |
| İşitme Kaybı    | 1    | 1,4  |
| Spastisite      | 2    | 2,8  |
| Fasyal paralizi | 1    | 1,4  |
| Septik artrit   | 1    | 1,4  |
| TOPLAM          | 8    | 11,2 |

Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişen hastalarda biri öldü, diğer DIC ve septik artrit komplikasyonları yapılan tedavi ile düzeltildi. Bunların dışındaki 5 komplikasyon kalıcı idi.

Hasta ve kontrol grubunda LP'den hemen sonra BOS'da kalitataf olarak C-RP tayin edildi. Kontrol grubunun hepsinde likör C-RP'si negatif çıktığından bunlarda tekrar BOS C-RP tayinine gidilmedi. Hasta grubunda 1.-2.-3. LP'lerdeki BOS C-RP müsbetlikleri Tablo-IV'de gösterilmiştir. Tablo yapılırken menenjit etkenlerine göre hastalar 3 gruba ayrıldı, Likör gram boyamasında mikroorga-

ganizma tesbit edilenlere likör kültüründe üreme olanlar bakteriyel menenjit olarak kabul edildi. Kabakulak ve su çiçeğinden sonra ortaya çıkan veya bu viral hastalıklarla başlayan menenjitler likörde üreme olmadıkça viral menenjitler grubuna dahil edildiler. Geri kalan vak'alarda etkeni tesbit edilemeyen menenjitler grubunda toplandılar.

Tablo-IV: Menenjit Gruplarında Likör C-RP Müsbetliği

| Etken         | Vaka   | 1. LP | 3.LP |      |
|---------------|--------|-------|------|------|
|               | Sayısı |       |      |      |
| Bakteriyel    | 24     | 23    | 9    | 2    |
| Viral         | 5      | 0     | 0    | 0    |
| Üretilenmeyen | 43     | 15    | 4    | 3    |
| Toplam        | 72     | 38    | 13   | 5    |
| P             |        | 0.001 | 0.01 | 0.05 |

Etkeni üretilenmeyen gruptaki BOS C-PS'si pozitif olan ve negatif olan vak'aların likör bulguları birbirleri ile karşılaştırıldı. (Tablo V)

Tablo-V: Etkeni Üretilenmeyen Grubun C-RP veBOS Bulguları

|              | Protein      | Glikoz     | PNL         |
|--------------|--------------|------------|-------------|
| BOS C-RP (+) | 182.20 ± 35. | 46.57 ± 18 | 2058 ± 1208 |
| Vak'alar     |              |            |             |
| BOS C-RP (—) | 100.26 ± 22  | 62.33 ± 12 | 845 ± 390   |
| Vak'alar     |              |            |             |
| T            | 3.45         | 2.96       | 3.62        |
| P            | 0 05         | 0 05       | 0 05        |

ABM tanısında ve bunların nonbakteriyel menenjitlerden ayırımında çeşitli likör bulgularının sensitivitesi Tablo- V'da toplu olarak gösterildi.

Tablo- VI: Akut Bakteriyel ve Neonbakteriyel Menenjitlerin Ayırımında Çeşitli Likör Bulgularının Sensitivitesi

| LİKÖR BULGUSU                  | SENSİTİVİTE |         |
|--------------------------------|-------------|---------|
| C-RP (+)                       | 23/24       | % 95.00 |
| Gram Boyama (+)                | 20/24       | % 83.30 |
| Beyaz Küre 500/mm <sup>3</sup> | 12/24       | % 79.16 |
| Protein 100 mg/dml             | 15/24       | % 62.25 |
| Glikoz 40 mg/d                 | 9/24        | % 37.50 |

## TARTIŞMA

Hastaların yaşlarına göre tesbit ettiğimiz klinik semptom ve bulgular literatür bilgileri ile uygunluk gösteriyordu (1,2,7).

Hastaların 17'sinde (% 23.6) likör kültüründe mikroorganizma üretildi. Kliniğimizde daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda bu oran % 29.0 (8), % 33.4 (10), % 24.0 (11) olarak tesbit edilmiştir. Hastaların önceden gelişi güzel antibiotik kullanmaları, çeşitli teknik hatalar ve laboratuvar imkansızlıkları kültür sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Kafa travması geçiren 3 hastada BOS kültüründe pnömokok üremesi ile teratür bilgileri ile uygunluk gösteriyordu (1,2,7). Bütün üretilen mikroorganizmaların % 47.06'sını pnömokok, % 41.18'ni N. Menenjititis, % 5.88'ni staf. coagulaz pozitif ve % 5.88'ni non hemolitik streptokoklar teşkil ediyordu. (Tablo-II). Kliniğimizde daha önceki çalışmalarda BOS kültüründe % 15 N. Menenjititis, % 5 pnömokok üretilmiş ve vak'aların % 80'ninde mikroorganizma üretilmemiştir. (10).

Tablo-IV'de görüldüğü gibi ABM grubundaki 24 hastanın 23'ünde (% 95) ilk LP'de BOS C-RP'si müsbet bulundu. Viral menenjit grubundaki 5 hastanın hiç birinde BOS C-PRP'si müsbet değildi. Etkeni tesbit edilemeyen menenjit vakaların ise içinde CRP müsbet idi.

Gruplar arasında C-RPmüsbetliği yönünden istatistiki olarak çok önemli fark vardı ( $x^2 = 24,76$  P 0.001). Likör C-RP'si 12 kişilik kontrol grubunda menfi idi.

Akut faz reaktanı olan C-RP çeitli enfeksiyonların bir göstergesi olarak eskiden beri kullanıla gelmiştir. Saxstad, bakteriyel enfeksiyonlarda serum C-RP seviyesinin arttığını göstermiştir (12). Sabel ve Hanson, 37 menenjitli infantın serumunda C-RP'yi tayin etmişler ve 32 vak'ada (% 84,7) yüksek bulmuşlardır (13).

Corrall ve arkadaşları, 24 ABM'li çocuklar n % 100'ünde BOS CRPmiktarını yüksek bulmuşlardır. Bunlar nonbakteriyel menenjit grubundaki 32 hastadan sadece 2'sinde (% 6) BOS C-RP'sini laketeks aglütinasyon metodu müsbet bulmuşlardır. (4)

Etkeni üretilmeyen menenjit grubunda, C-RP (+) ve GRP (—) vak'aların likör bulguları birbirleri ile karşılaştırıldı. (Tablo-VI) Gruplar arasifark istatistiki olarak önemli idi ve C-RP (+) vak'aların likör bulguları pürülen menenjitteki likör bulgularına uymaktaydı. Bu, likör C-RP'si (+) menenjit vak'aların, etkenin gösterilmemesine rağmen, bakteriyel menenjit olmak ihtimalinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Antibiotik tedavisi ile BOS C-RP müsbetliği nonkomplike vak'alarda hızla kaybolmaktadır. (Tablo-IV) Peltola, 16 bakteriyel menenjit vak'asında serum

C-RP'sini yüksek bulmuş ve 7 günlük antibiotik tedavisi ile C-RP'nin normale döndüğünü, hasta yaşı ile bakteri türünün C-RP miktarına etki etmediğini bildirmiştir (14). Çalışmamızda parenteral antibiotik tedavisi ile BOS C-RP'si ABM vak'alarının % 95,6 sında ilk 10 gün içinde normale dönmüş ve vak'alar komplikasyonsuz olarak çıkarılmışlardır. Bununla birlikte, görme kaybı ile çıkarılan pnömokoksik menenjitli bir vak'ada, tüberküloz menenjitli iki vak'ada ve etkeni tesbit edilemeyen, işitme kaybı meydana gelen bir hastada BOS C-RP'si 10. günden sonrada uzun süre müsbet olarak kalmıştır.

Daha önceden antibiotik alan 24 hastadan yalnız birinin likör kül-üründe üreme olmasına rağmen, bunlardan 11'nin liköründe C-RP pozitif olarak bulunmuştur. Bu antibiotik alan hastalarda da ABM tanısında likör C-RP tayininin daha güvenilir olduğunu, likör kültürü kadar antibiotikten etkilenmediğini göstermektedir. Tablo-VI'da ABM teşhisinde BOS C-RP tayininin % 95 sensitivite ile diğer parameterlerden daha güvenilir ve duyarlı bir metod olduğu görülmektedir. Corral ve arkadaşları, ABM tanısında C-RP'nin %100 sensitiviteye sahip olduğunu ve ABM teşhisinde güvenilir ve pratik bir metod olduğunu bildirmişlerdir. (4)

C-RP lateks aglütinasyon testinde çapraz reaksiyon ve otoaglütinasyon son derece nadirdir. (15) Nonspesifik bir gösterge olmasına rağmen lakteks aglütinasyon testi ile C-RP tayini, ABM teşhisinde ve bunların nonbakteriyel menenjitlerden ayrımında pratik, güvenilir ve kullanışlı bir metoddur. Menenjit bulguları olan hastalar likör C-RP'si pozitif ise aksi ispat edilene kadar ABM tedavisine alınmalıdır.

## SONUÇ

1- Daha önceden alınan antibiotikler, BOS kültür sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebildiği halde bunların BOS C-RP sonuçlarına olan etkileri daha az olmaktadır.

2- BOS C-RP tayini akut bakteriyel menenjitlerde antibiotik tedavisine verilen cevabın iyi bir kriteridir. 10 günlük IV antibiyotik tedavisi ile BOS C-RP'si normale dönmeyen ABM vak'aların da komplikasyonlar ve spesifik enfeksiyonlar yönünden dikkatli olunmalı, tedavi planı yeniden gözden geçirilmelidir.

3- ABM'nin erken tanısında ve nonbakteriyel menenjitlerden ayrımında BOS C-RP tayini % 95 sensitivite ile, BOS protein, glikoz ve hücreleri gibi diğer ABM parametrelerden daha güvenilir, pratik ve kısa zamanda sonuç veren kullanışlı bir metoddur.

4- Menenjitlerin klinik belirtileri bulunan hastalar BOS C-RP'si pozitif olduğunda, diğer BOS bulguları teşhiste yardımcı olması bile aksi ispat edilinceye kadar ABM tedavisine alınmalıdır.

## SUMMARY

### The Clinical Usefulness Of C- Reactive Protein In Diagnosis Of Bacterial Meningitis.

We have determined the cerebrospinal fluid C-reactive protein, by latex agglutination method in 72 patients with meningitis and 12 control group.

In the first CSF specimen, CRP was detected in % 95 (23/24) of patients with bacterial meningitis, whereas, 15 of 48 patients with nonbacterial meningitis had detectable CRP (x<sup>2</sup>=24,76, P 0.0001). Detection of C-RP in CSF by latex agglutination, was a practical, and reliable method, for differentiating bacterial from nonbacterial meningitis and monitoring the clinical course of the illness.

## KAYNAKLAR

- 1- Krugman, S., Katz, S.: Infectious diseases of children Seventh edition. St. Louis: The C.V. Mosby Co., 1981, pp. 168-183.
- 2- Feigin, R.D. , Dodge, P.R.: Bacterial meningitis: Newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae. *Pediat. Clin. North. Ame.* 23: 541. 1976
- 3- Knight, J.A., Dudek, S.M., Haymond, R.E.: Early chemical diagnosis of bacterial meningitis cerebrospinal fluid glucose, lactate, and lactate dehydrogenase compared. *Clin. Chem.* 27: 1431, 1981.
- 4- Corral, C.J. , Pepple, J.M., Moxan, E.R.: C- reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. *J. Pediatr.* 99.: 365, 1981.
- 5- Clarke, O., Cost, K.: Use of serum C-reactive protein in differentiating septic from aseptic meningitis in children *J. Pediatr.* 102: 718, 1983.
- 6- Atasagungil, M.: Klinik laboratuvar e araştırma metodları. Ankara. Güzel İstanbul Matbaası, 1962, s. 232.
- 7- Vaughan, V.C., McKay, R.J., Behrman, R.E.: Nelson Textbook of pediatrics. HPhiladelphia: W. B. Saunders Co., 1979, pp. 720.
- 8- Tanyeri, K., Kürkcüoğlu, K. :Akut bakteriyel menenjitlerde antibiotik tedavisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni. 2: 159, 1970.
- 9- Bölükbaşı, E.: Erzurum ve yöresinde pürülen menenjitler, komplikasyonları kasyonları ve yaygın damar içi pıhtılaşması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği. İhtisas Tezi. Erzurum, 1974.
- 10- Gürel, G., Yeşil, M., Varışlı, K., Bal, A.H.: Son bir yıl içinde kliniğimize yatan akut pürülen menenjit vak'alarının tetkiki. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni. : 487-497, 1976.

- 11- Atalay, Y.: Menenjitlerde kan ve likörde asit-baz dengesi ve Na, K.Cl, değerleri üzerinde karşılaştırmalı bir çalışma. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İhtisas Tezi. Erzurum, 1977.
- 12- Saxstad, J., Nilson.L.A , Hanson L.A.: C-RP in serum from infant as determined with immuno diffusion techniques II. Infants with various infections. Acta. Pediatr. Scand. 59: 679, 1970.
- 13- Sabel, K.G., Hanson, L.A.: The clinical usefulness of C-reactive protein determinations in bacterial meningitis and septicaemia in infancy. Acta. Pediatr. Scand. 63: 381, 1974.
- 14- Peltola, H.O.: C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the of the central nervous system. Lancet. 1: 980, 1982.
- 15- Saulnier, F.D., Dalbent, Y.R., et al.: Latest agglutination au latex dans le diagnostic des meningitis purulentes a N. meningitidis A et C,H. Influenzae b. et S. pneumoniae. Nouv. Presse. Med. 10: 2427, 1981.