

Çocukluk çağı menenjitinde serum ve beyin omurilik sıvısı prokalsitonin düzeyleri ve akut faz göstergeleri ile ilişkisi

The serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels and their relationship with acute phase reactants in childhood meningitis

Öz

Amaç: Bakteriyel menenjit, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip, hızlı tanı ve tedavi gerektiren pediatrik acil bir durumdur. Menenjitte viral-bakteriyel etioloji ayrımı yapmak her zaman mümkün değildir ve zaman alır. Bu çalışmada menenjit ön tanısı ile tetkik edilen çocuklarda, serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) prokalsitonin düzeylerinin, bakteriyel ve viral menenjitlerin erken tanısındaki yeri ve akut faz göstergeleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon (LP) yapılan çocuk hastalar alındı. Bu hastaların serum ve BOS prokalsitonin düzeylerine, eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyine bakıldı.

Bulgular: Çalışma sırasında 75 hastaya menenjit şüphesiyle LP yapıldı. 15 hastaya bakteriyel menenjit ve 6 hastaya viral menenjit tanısı konuldu. 7 hastaya da santral sinir sistemini etkileyen enfeksiyon dışı hastalık tanısı konuldu ve bu grup kontrol grubu olarak kullanıldı. Bakteriyel menenjit grubu ile viral menenjit grubu karşılaştırıldığında ESH ve CRP düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu. Fakat serum ve BOS prokalsitonin düzeyleri bakteriyel grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Serum ve BOS prokalsitonin düzeyleri hem bakteriyel hem de viral menenjit grubunda BOS protein düzeyi ve CRP düzeyi ile pozitif korelasyon gösteriyordu. BOS prokalsitonin düzeyleri ayrıca BOS hücre sayısı ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Bakteriyel menenjit ve kontrol grubu arasında sınır değer serum prokalsitonin için 0,61 ng/mL ve BOS prokalsitonin için 0,5 ng/mL olarak bulundu. Bakteriyel ve viral menenjit grupları arasında ise BOS prokalsitonin için anlamlı bir sınır değer tespit edilemezken serum prokalsitonin için sınır değer 0,2 ng/mL olarak bulundu.

Sonuç: Bakteriyel-viral menenjit ayrımında ESH ve CRP düzeyi sınırlı bilgi verirken serum ve BOS prokalsitonin düzeyleri bakteriyel menenjitte anlamlı olarak daha yüksek olduğu için bu ayırmda yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Akut faz reaktanı; menenjit; prokalsitonin

Abstract

Aim: Bacterial meningitis is a paediatric emergency with high mortality and morbidity requiring prompt diagnosis and treatment. It is not always possible to differentiate between viral and bacterial etiology in childhood meningitis and it takes time. In this study, the value of serum and cerebrospinal fluid (CSF) procalcitonin levels in the early diagnosis of bacterial and viral meningitis and their relationship with acute phase indicators were investigated in children examined with a preliminary diagnosis of meningitis.

Methods: Pediatric patients who underwent lumbar puncture (LP) with the preliminary diagnosis of meningitis were included in the study. Serum and CSF procalcitonin levels, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels of these patients were examined.

Results: During the study, 75 patients underwent LP due to suspicion of meningitis. Fifteen patients were diagnosed with bacterial meningitis and 6 patients with viral meningitis. All 7 patients were diagnosed with non-infectious diseases affecting the central nervous system, and this group was used as the control group. There was no significant difference in terms of ESR and CRP levels when the bacterial meningitis group was compared with the viral meningitis group. However, serum and CSF procalcitonin levels were statistically significantly higher in the bacterial group. Serum and CSF procalcitonin levels showed a positive correlation with CSF protein level and CRP level in both bacterial and viral meningitis groups. CSF procalcitonin levels also positively correlated with CSF cell count. The cut-off value between the bacterial meningitis and control groups was found to be 0.61 ng/mL for serum procalcitonin and 0.5 ng/mL for CSF procalcitonin. While no significant limit value could be determined for CSF procalcitonin between the bacterial and viral meningitis groups, the cut-off value for serum procalcitonin was found to be 0.2 ng/mL.

Conclusion: While ESR and CRP levels provide limited information in the distinction between bacterial and viral meningitis, serum and CSF procalcitonin levels may be helpful in this distinction, as they are significantly higher in bacterial meningitis.

Keywords: Acute phase reactant; meningitis; procalcitonin

Derya Özmen¹

¹ İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nefroloji Bölümü

Geliş/Received : 12.05.2024

Kabul/Accepted: 11.11.2024

DOI: 10.21673/anadoluklin.1482772

Yazışma yazarı/Corresponding author

Derya Özmen

İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nefroloji Bölümü, İzmir, Türkiye.
E-posta: drdozmen@yahoo.com

ORCID

Derya Özmen: 0000-0002-7651-1574

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarının başında gelen ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlardan birisi olan menenjit, beyin ve spinal kord çevreleyen zarların inflamasyonudur (1). Menenjit, özellikle küçük çocuklarda SSS'ye ait yakınma ve bulguların yanı sıra sistemik yakınma ve bulgulara neden olabilir (2). Tanıda etkenin tespit edildiği mikrobiyolojik testler güvenilir testlerdir. Fakat etkeni tespit etmek her zaman mümkün değildir ve bu testler zaman alır. Oysa erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbiditeyi azaltmak, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek ve hastanede yatış süresini kısaltmak mümkündür.

Menenjit olgularında viral-bakteriyel etioloji ayırımı klinik, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularına göre yapılır fakat bu ayırım her zaman mümkün değildir. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi akut faz göstergeleri vücudun enfeksiyona yanıtının bir göstergesidir ancak viral-bakteriyel menenjit ayırımında çoğu zaman yeterli değildirler. Ayrıca enfeksiyon dışı durumlarda da artış gösterebilirler. Prokalsitoninin çocuklarda viral ve bakteriyel menenjitin ayırt edilmesinde tanısal değer taşıyabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada menenjit ön tanısı ile tetkik edilen çocuklarda, serum ve BOS prokalsitonin düzeylerinin, bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırıcı tanısındaki değerinin belirlenmesi ve akut faz göstergeleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon (LP) yapılan çocuk hastalar alındı. Bu hastaların BOS ve eş zamanlı olarak serum prokalsitonin düzeylerine bakıldı. BOS'ta >5 lökosit/ μL saptanması menenjit olarak kabul edildi. BOS direk ve gram-giemsma boyalı mikroskopik bakışı, BOS biyokimyası (protein değerleri), BOS kültür bulguları ile bakteriyel veya viral menenjit tanısı konuldu (Tablo 1).

Hastaların yaşı, klinik tanısı, kanda lökosit sayısı (polimorfonükleer lökosit, lenfosit ve monosit yüzdeleri), trombosit sayısı, ESH, CRP düzeyleri, kan ve BOS glukoz düzeyleri, BOS/kan glukoz oranı, BOS hücre sayısı, BOS protein düzeyleri, BOS klor düzeyleri, BOS ve serum prokalsitonin düzeyleri kaydedildi.

Prokalsitonin düzeylerine bakılırken VIDAS® BRAHMS PCT kiti ile enzim bağlı floresan değerlendirme (ELFA, *Enzyme-Linked Fluorescent Assay*) tekniği, hsCRP için Dade Behring Marburg CmbH, Almanya® kiti ile immunonefelometri tekniği, ESH için Thermo® kiti ile Westergren metodu kullanıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 05.11.2008, Karar no: 1).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede çoklu grup karşılaştırması yapıldığı ve hasta sayısı az olduğu için nonparametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Post HOC analizde gruplar karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon araştırılırken nonparametrik Spearman testi kullanıldı. Tüm analizlerde p değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sınır (*Cut-off*) değerleri hesaplanırken ROC eğrisi analizi yapıldı. Bu analizler için Statistical Package for the Social Sciences package program version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve Medcalc (version 9, Mariakerke, Belçika) programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma sırasında 75 hastaya (43 erkek, 32 kız, yaş ortalaması 39 ± 40 ay) akut menenjit şüphesiyle LP yapıldı. İzlemede bu hastaların 15'ine bakteriyel menenjit, 6'sına viral menenjit tanısı konuldu. Hastaların 13'ünde menenjit bulguları olmasına rağmen viral veya bakteriyel menenjit ayırımı yapılamadı. 34 hastaya menenjit dışı ve SSS'yi etkilemeyen enfeksiyon tanısı konuldu. 7 hastaya ise SSS'yi etkileyen enfeksiyon dışı hastalık (3 Guillain-Barre sendromu, 1 epilepsi, 1 Hodgkin lenfoma, 1 konvülsiyon, 1 alım eksikliğine bağlı hiponatremi) tanısı konuldu.

Çalışmanın esas amacı bakteriyel ve viral menenjit ayırımında prokalsitoninin değerini belirlemek olduğu için bakteriyel (Grup 1: 15 hasta) ve viral menenjit (Grup 2: 6 hasta) tanısı alan gruplar ve kontrol grubu olarak da enfeksiyon dışı hastalık tanısı alan grup (Grup 3: 7 hasta) değerlendirildi.

Belirlenen üç gruptaki hastaların serum ve BOS prokalsitonin düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1: Menenjitte beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları (3)

Durum	Normal	Akut bakteriyel menenjit	Kısmen tedavi edilmiş bakteriyel menenjit	Viral menenjit ve meningoensefalit
Basınç (mmH ₂ O)	50-80	Genellikle yüksek (100-300)	Normal veya yüksek	Normal veya hafifçe yüksek (80-150)
Lökosit (µL)	<5, ≥%75 lenfosit	100-10000 veya fazla; genellikle 300-2000; PMNL hakim	5-10000; PMNL sık ama uzun süre tedavi edilmişse mononükleer hücreler hakim olabilir	Nadiren >1000 hücre. Doğru eşitlikte ve lenfositik koryomenenjitte birkaç bin hücre sayılabilir. PMNL nadirdir, ama büyük kısmında mononükleer hücreler hakimdir
Protein (mg/dL)	20-45	Genellikle 100-500	Genellikle 100-500	Genellikle 50-200
Glukoz (mg/dL)	>50 (veya serum glukozunun %75'i)	Düşük, genellikle <40 (veya serum glukozunun <%50)	Normal veya düşük	Genellikle normal; bazı viral hastalıklarda özellikle kabakulakta (%15-20 vaka da) <40'a düşebilir
Yorum		Organizma Gram boyamada görülür ve kültürde ürer	Organizma Gram boyamada görülebilir. Önceki tedavi BOS'u steril yapabilir. Antijen aglutinasyon testi ile saptanabilir	HSV ensefaliti fokal nöbetler veya BT veya MRG görüntü veya EEG'deki fokal bulgularla tanınır. Enteroviruslar ve HSV BOS'ndan nadiren elde edilir: BOS'nda PCR ile saptanabilir

* BOS: beyin omurilik sıvısı; BT: bilgisayarlı tomografi; EEG: elektroensefalografi; HSV: herpes simpleks virüsü; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; PCR: polimerize zincir reaksiyon; PMNL: polimorfonükleer lökosit

Tablo 2: Hastaların serum ve BOS prokalsitonin düzeyleri (ng/mL)

	Bakteriyel menenjit	Viral menenjit	Enfeksiyon dışı SSS hastalığı	p (Tüm gruplar için)	p (Bakteriyel & Viral)	p (Bakteriyel & Enfeksiyon dışı)	p (Viral & Enfeksiyon dışı)
Serum prokalsitonin							
n	9	4	4				
Ortalama± SS	40,59 ± 65,68	0,10 ± 0,07	0,30 ± 0,30	0,022	0,013	0,022	0,538
Min - maks	0,07-200	0,05-0,20	0,05-0,61				
BOS prokalsitonin							
n	15	6	7				
Ortalama± SS	2,13 ± 4,31	0,05 ± 0,00	0,11 ± 0,17	0,006	0,012	0,064	0,355
Min - maks	0,05-16,67	0,05-0,05	0,05-0,50				

* BOS: beyin omurilik sıvısı; maks: maksimum; min: minimum; n: sayı; SS: standart sapma; SSS: santral sinir sistemi

** İki den fazla grup karşılaştırmaları için non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Gruplar, serum ve BOS prokalsitonin düzeyleri açısından karşılaştırılırken çoklu grup ve hasta sayısı az olduğu için non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu; serum prokalsitonin için p=0,022, BOS prokalsitonin için p=0,006. Gruplar arasında farkın nereden geldiğini anlamak için post HOC analiz olarak Mann-Whitney U testi ile gruplar karşılaştırıldı. Grup 1 ve 2 arasında, serum ve BOS prokalsitonin düzeyleri grup 1'de anlamlı yüksekti (p= 0,013 ve 0,012; sırasıyla

la). Grup 1 ve 3 arasında serum prokalsitonin düzeyleri grup 1'de anlamlı yüksekken (p=0,022), BOS prokalsitonin düzeyleri yine bakteriyel grupta yüksek olma eğilimindeydi fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,064). Grup 2 ve 3 arasında hem serum hem de BOS prokalsitonin düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu; p değerleri sırasıyla 0,538 ve 0,355 idi.

Prokalsitonin düzeylerinin hangi parametrelerle korelasyon gösterdiğini araştırmak için non-parametrik Spearman testi uygulandı. Serum prokal-

Tablo 3: Gruplar arasında anlamlı fark olan parametreler

	Bakteriyel menenjit	Viral menenjit	Enfeksiyon dışı SSS hastalığı	P (Tüm gruplar için)	P (Bakteriyel & Viral)	P (Bakteriyel & Enfeksiyon dışı)	P (Viral & Enfeksiyon dışı)
ESH (mm/saat)	61 ± 39 (10-131)	40 ± 35 (12-106)	24 ± 34 (2-97)	0,011	>0,05	0,007	>0,05
CRP (mg/dL)	9,64 ± 8,43 (0,30-30,00)	3,22 ± 3,38 (0,30-8,54)	3,50 ± 6,75 (0,30-18,40)	0,041	>0,05	0,034	>0,05
BOS glukoz (mg/dL)	48 ± 39 (4-168)	66 ± 23 (46-107)	69 ± 114 (50-96)	0,016	>0,05	0,007	>0,05
BOS hücre (sayı/mcL)	831 ± 505 (0-2000)	412 ± 466 (10-1250)	4 ± 5 (0-10)	0,001	>0,05	0,001	0,004
BOS protein (mg/dL)	178 ± 170 (7-673)	47 ± 30 (16-93)	60 ± 58 (15-184)	0,021	0,022	0,029	>0,05

* Değerler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum) olarak verilmiştir

** BOS: beyin omurilik sıvısı; CRP: C-reaktif protein; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; SSS: santral sinir sistemi

*** İki den fazla grup karşılaştırmaları için non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

sitonin düzeyleri tüm gruplarda BOS protein düzeyi ($r=0,504$ $p=0,031$) ve CRP ($r=0,554$ $p=0,021$) ile pozitif korelasyon gösteriyordu. BOS prokalsitonin düzeyleri ise tüm gruplarda BOS protein düzeyi ($r=0,400$ $p=0,035$) ve CRP'ye ($r=0,392$ $p=0,039$) ek olarak BOS hücre sayısı ($r=0,460$ $p=0,014$) ile de pozitif korelasyon gösteriyordu.

Gruplar diğer parametreler açısından karşılaştırıldı ve ESH, CRP, BOS glukoz düzeyi, BOS hücre sayısı ve BOS protein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu; p değerleri sırasıyla 0,011–0,041–0,016–0,001–0,021 (Tablo 3). Bu beş parametredeki farklılığın nereden kaynaklandığına bakıldı. Bakteriyel menenjit grubu ile enfeksiyon dışı hastalık grubu arasında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı; p değerleri sırasıyla 0,007–0,034–0,007–0,001–0,029. Bakteriyel grup ile viral grup arasında sadece BOS protein düzeyi açısından fark vardı; $p=0,022$. Viral grup ile enfeksiyon dışı hastalık grubu arasında sadece BOS hücre sayısı açısından fark vardı; $p=0,004$.

Bakteriyel menenjit ve enfeksiyon dışı hastalık grubu kullanılarak sınır değerleri hesaplandı (ROC eğrisi analizi). Serum prokalsitonin için sınır 0,61 ng/mL bulundu (%66,7 duyarlılık (%95 CI 30,1-92,1), %100 özgüllük (%95 CI 40,2-100)). BOS prokalsitonin için ise sınır 0,5 ng/mL bulundu (%53,3 duyarlılık (%95 CI 26,6-78,7), %100 özgüllük (%95 CI 58,9-100)).

Bakteriyel ve viral menenjit grupları kullanılarak sınır değerleri hesaplandı. BOS prokalsitonin için anlamlı bir değer tespit edilemezken serum prokalsitonin için sınır değer 0,2 ng/mL bulundu (%88,89 duyarlılık (%95 CI 51,7-98,2), %100 özgüllük (%95 CI 40,2-100)).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarından olan bakteriyel menenjit çocuklarda görülen en ciddi enfeksiyonlardan birisidir, akut komplikasyon ve uzun dönem morbidite riski yüksektir. Mortaliteye neden olabilir. Viral menenjit ise çoğunlukla kendini sınırlayan bir hastalıktır (3). Çalışmamızda bakteriyel menenjitte viral menenjitte göre serum ve BOS prokalsitonin düzeylerini daha yüksek bulduk. Fakat ESH ve CRP düzeyleri açısından aralarında bir fark yoktu.

Bakteriyel ve viral menenjitin erken döneminde belirti ve bulgular sıklıkla nonspesifiktir, muayene ve BOS bulguları ile ayırıcı tanı yapmak her zaman mümkün değildir (4,5). Kültür ile etkenin tespit edilmesi en güvenilir yöntemdir. Fakat etkeni tespit etmek her zaman mümkün olmaz ve zaman alır.

Prokalsitonin, son yıllarda şiddetli bakteriyel enfeksiyonların tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılan bir testtir. Yapılan çalışmalarda, pro-

kalsitoninin çocuklarda viral ve bakteriyel menenjitin ayırt edilmesinde de tanısal değer taşıyabileceği belirtilmiştir (6-9). Menenjit tanısının erken konulması olası komplikasyonları ve mortaliteyi önlemek için önemlidir. Akut faz reaktanları kullanılmaktadır fakat sınırlı değeri vardır; zaman gerektirmektedir, enfeksiyon dışı durumlarda da artabilmektedir. Örneğin sık kullanılan CRP düzeyleri enfeksiyon başlangıcından itibaren 12-24 saatte yükselmeye başlarken prokalsitonin 4 saat gibi daha erken sürede tespit edilebilecek düzeylere ulaşır.

Bu çalışmada menenjit ön tanısı ile tetkik edilen çocuklarda, serum ve BOS prokalsitonin düzeylerinin, bakteriyel ve viral menenjitlerin erken ayırıcı tanısındaki değerinin belirlenmesi ve akut faz göstergeleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bakteriyel menenjit grubu ve viral menenjit grubu arasında ESH ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ancak hem serum hem de BOS prokalsitonin düzeyleri anlamlı olarak farklıydı (p değerleri sırasıyla 0,013 ve 0,012). Bakteriyel-viral menenjit ayrımında BOS prokalsitonin için anlamlı bir değer tespit edilemezken serum prokalsitonin için sınır değer 0,2 ng/mL bulundu (%88,89 duyarlılık (%95 CI 51,7-98,2), %100 özgüllük (%95 CI 40,2-100)).

Gendrel ve arkadaşları plazma prokalsitonini bakteriyel grupta anlamlı şekilde yüksek bulurken viral grupta normal ya da hafifçe yüksek bulmuşlardı. BOS prokalsitonini ise her iki grupta anlamlı değildi. CRP'yi bakteriyel grubu viral gruptan ayırmada etkili bulmuşlardı. Prokalsitonin >0,5 ng/mL seviyesinde iken, bakteriyel menenjit için duyarlılığı %94, özgüllüğü %100 saptamışlardı (6).

Schwarz ve ark. da prokalsitonin için sınır değerini 0,5 ng/mL olarak almışlardı (7).

Carrol ve ark. meningokokkal menenjitli çocuklarda prokalsitonini iyi bir belirteç olarak önermiş ve sınır 2 ng/mL iken duyarlılığı %94, özgüllüğü %93 saptanmışlardı (8).

Dubos ve ark. 167 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, serum prokalsitonini (0,2 ng/mL) bakteriyel-viral menenjit ayrımında anlamlı bulmuşlardı (%100 sensitivite) (9).

Taşkın ve ark. serum prokalsitonini bakteriyel grupta, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulurken viral grupta anlamlı bulmamışlardı (10).

Prat ve ark.nın çalışmasında prokalsitonin için sınır 2 ng/mL alındığında spesivite ve sensitivite %100, sınır 0,5 ng/mL alındığında ise spesivite %62 ve sensitivite %100 idi. Pozitif ve negatif prediktif değer %100 idi (11).

Hatherill ve ark. 169 hastalık çalışmalarında, prokalsitonin ve CRP'yi septik şok grubunda, lokalize bakteriyel enfeksiyon, viral enfeksiyon ve nonenfeksiyöz kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptamışlardı. Bakteriyel menenjit/ensefalit grubunda ise prokalsitonin ortalama değerlere sahipti. Fakat prokalsitonin bakteriyel menenjit/ensefalit grubunda viral enfeksiyon ve nonenfeksiyöz kontrol grubuna göre belirgin yüksek idi. Prokalsitonin için sınır >2 ng/mL alındığında septik şok ve bakteriyel menenjit için spesivite %62, sensitivite %100, pozitif prediktif değer %69 iken negatif prediktif değer %100 idi (12).

Mills ve ark. çok sayıda (1695) hasta ile yaptıkları çalışmada prokalsitonini meningokokkal hastalıkta anlamlı yüksek saptamışlardı ve 2 ng/mL sınır değerinde spesivite %93, sensitivite %96 idi (13).

Galetto-Lacour ve ark. ateş ile başvuran 124 hastalık bir çalışmada bakteriyel enfeksiyonlu 28 olguda prokalsitonini yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptamışlardı (prokalsitonin için sınır 0,9 ng/mL, sensitivite %93, spesivite %78, pozitif prediktif değer %55, negatif prediktif değer %97). Prokalsitonin ve CRP birlikte alındığında sensitivite %96, spesivite %67, pozitif prediktif değer %46, negatif prediktif değer %98 idi. Prokalsitonin ve lökositöz birlikte alındığında sensitivite %100, spesivite %62, pozitif prediktif değer %43, negatif prediktif değer %100 idi (14).

Fernandez ve ark.nın yaptığı çok merkezli çalışmada 445 hastanın 122'si viral, 80'i lokalize bakteriyel, 150'si invaziv bakteriyel enfeksiyon tanılıydı. Bakteriyel enfeksiyon için prokalsitonin sınır değeri 0,53 ng/mL iken sensitivite %65,5, spesivite %94,3 idi. İnvaziv bakteriyel enfeksiyon için ise prokalsitonin sınır değeri 0,59 ng/mL iken sensitivite %91,3, spesivite %93,5 idi (15).

Gendrel ve ark.nın yaptığı başka bir 1500 hastalık (ateşli) çalışmada 46 hastada invaziv bakteriyel (sepsisemi ve menenjit), 78 hastada lokalize bakteriyel, 236 hastada ise viral enfeksiyon saptanmıştı. Gruplar arasında prokalsitonin değeri için belirgin istatistiksel fark saptanmıştı. Ayrıca bakteriyel enfeksiyonlar için

prokalsitonin, CRP'ye göre daha iyi bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonu viral enfeksiyondan ayırmak için optimal prokalsitonin sınır değeri 0,1 ng/mL iken, sensitivite %83, spesivite %93 idi. İnvaziv bakteriyel enfeksiyonu diğer enfeksiyonlardan (viral enfeksiyon ve lokalize bakteriyel enfeksiyon) ayırmak için prokalsitonin sınır değeri 2 ng/mL iken, sensitivite %96, spesivite %87 idi (16).

Somech ve ark.nın 38 hastalık çalışmasında; sebebi bilinmeyen ateş veya sepsis değerlendirmesi yapılmış ve hastalar gruplara ayrılmamıştı, CRP ve prokalsitonin arasında istatistiksel olarak belirgin korelasyon saptanmıştı (17).

Gendrel ve ark. 59 hastalık (18 bakteriyel menenjit, 41 viral menenjit) çalışmalarında prokalsitonin, CRP, BOS lökosit sayısı, BOS protein düzeyi değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardı (6).

Dubos ve ark. 28 gün-16 yaş arası 167 hastalık (21 bakteriyel menenjit, 146 aseptik menenjit) çalışmalarında kanda prokalsitonin, CRP, WBC sayısı, nötrofil sayısı, BOS'ta protein, glukoz, WBC sayısı, nötrofil sayısını değerlendirmişlerdi. Bakteriyel menenjit ile aseptik menenjit grubu arasında kan nötrofil sayısı haricinde diğer parametrelerde istatistiksel olarak fark saptamışlardı. Bunlar arasında prokalsitonin ve CRP en yüksek sensitivite ve spesiviteye sahipti. Bakteriyel menenjiti belirlemede prokalsitonin, CRP, BOS proteinini istatistiksel olarak en anlamlı parametreler olarak değerlendirilmişti (9).

Jimenez ve ark. BOS ve serum laboratuvar testleri ile bakteriyel menenjitin acil tanısı için, Ocak 2000 ile 2016 arasında yayınlanan 59 makaleyi değerlendirdiler. BOS laktatı, polimorfonükleer lökositlerin oranı, BOS glukozu ve serum prokalsitonini, bakteriyel etiyolojiyi belirlemede en değerli bağımsız faktör olarak buldular. Serum prokalsitonin ve BOS laktatını birleştiren model, %99'u aşan duyarlılık ve özgüllük ile en yüksek tahmin gücüne sahipti. BOS laktatı >33 md/dL ve/veya prokalsitonin >0,25 ng/mL olduğunda bakteriyel menenjiti desteklediğini belirttiler (18).

Konstantinidis ve ark. 58 hastanın BOS örneklerini incelediler. Örnekleri bizim çalışmamıza benzer olarak bakteriyel menenjit, viral menenjit ve bulaşıcı olmayan hastalıkları olan kontrol grubu olarak üç gruba ayırdılar. BOS prokalsitonin değerininin bakteriyel

menenjiti, viral menenjit ve diğer enfeksiyon dışı hastalıklardan ayırmada oldukça yardımcı olabileceğini belirttiler (19).

Ahmed ve ark. 2-18 yaşında 48 menenjitli (35'i bakteriyel, 13'ü viral) çocuk hastada çalışma yaptılar. Bakteriyel menenjitli hastalarda viral menenjit ile karşılaştırıldığında daha yüksek serum CRP, serum prokalsitonin ve BOS-CRP ve daha düşük BOS kan şekeri buldular. Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu bakteriyel ve viral menenjit tanısında %94 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahipti (20).

Shokrollahi ve ark. 57 çocukta (30 bakteriyel ve 27 aseptik menenjit) BOS'u incelediler. İki grubu karşılaştırdılar. Bakteriyel menenjitte BOS Ferritin, CRP ve prokalsitonin düzeylerini aseptik menenjite göre anlamlı derecede yüksek buldular (sırasıyla p değerleri=<0,001, 0,001, <0,001) (21).

Zhang ve ark. bakteriyel menenjit tanısında 101 çocuk hastada, serum ve BOS prokalsitonin seviyelerini ve albümin indeksini (Aİ = BOS albümini/serum albümini x 1000) değerlendirdiler. 29 bakteriyel, 25 viral menenjit ve 47 menenjit olmayan hastadan ölçüm yaptılar. Bakteriyel menenjit hastalarında BOS prokalsitonin düzeyi ile Aİ arasında daha güçlü bir pozitif korelasyon gözlediler. Yalnızca BOS prokalsitonini açısından gruplar arasında anlamlı fark buldular ve bakteriyel menenjit için tanısal değeri olduğunu belirttiler (22).

Santotoribio ve ark. 18'i bakteriyel, 12'si viral menenjit olmak üzere 30 hastada serum ve BOS CRP ve prokalsitonini kullanarak bakteriyel menenjiti viral menenjitten ayırmaya yönelik çalışma yaptılar. Serum CRP ve prokalsitoninin BOS'a göre yüksek tanısal doğruluk gösterdiğini testpit ettiler (23).

Kim ve ark. 1462 çocukla yapılan 18 çalışmada meta-analiz yaptılar ve serum prokalsitoninin, çocuklarda bakteriyel menenjitin tanısında iyi bir biyobelirteç olabileceğini belirttiler. Serum prokalsitonininde serum CRP ve lökosit sayısı, BOS lökosit ve nötrofil sayısı ve BOS proteini ve glikoz seviyeleri dahil olmak üzere diğer geleneksel biyobelirteçlerden daha yüksek tanısal doğruluk gösterdiler (24).

Chaudhary ve ark. 3 ay-15 yaş 50 çocuk hastada (22 bakteriyel, 28 bakteriyel olmayan menenjit) serum prokalsitonini, tam kan sayımı ve BOS analizini değerlendirdiler. Serum prokalsitonin düzeylerini bak-

teriyel menenjit grubunda (medyan = 2,04 (1,2-3,18) ng/ml), bakteriyel olmayan menenjit (medyan=0,35 (0,18-0,35) ng/ml) ile karşılaştırdıklarında yüksek buldular; $p<0,001$. Eşik düzeyi 0,5 ng/ml iken bakteriyel menenjit tanısında serum prokalsitoninin duyarlılığı ve özgüllüğünü sırasıyla %95,45 ve %84,61 buldular ve erken tanı için önerdiler (25).

El Shorbagy ve ark. 4 ay-14 yaş 40 çocuk hasta (24 bakteriyel, 16 aseptik menenjit) ve 25 kontrol grubu sağlıklı prokalsitonin, CRP ve lökosit sayısını başvuru sırasında ve 72 saat sonra tekrar ölçtüler. Bakteriyel menenjit grubunda başlangıçta yüksek prokalsitonin ve 72 saat sonra düşük prokalsitonin buldular (p değeri sırasıyla $p<0,001$, $p<0,05$). Başvuruda bakteriyel menenjitin erken tanısı için gerekli olan prokalsitonin değeri >10 ng/ml idi. Ancak prokalsitonin >2 ng/ml değerleri %100 duyarlılığa sahipti. Serum prokalsitoninini tanı ve tedavi izleminde önerdiler (26).

Alkholi ve ark. 4 ay-12 yaş 40 çocuk hastada bakteriyel menenjiti viral menenjitten ayırmada serum prokalsitonini, CRP ve beyaz kan hücresi sayımı ile karşılaştırdılar. Bu değerlere başvuru sırasında ve 3 gün sonra baktılar. Prokalsitonin düzeylerini bakteriyel menenjitli hastalarda (ortalama 24,8 ng/ml), viral menenjitli hastalara (ortalama 0,3 ng/ml) göre anlamlı derecede yüksek buldular ($p<0,001$). Serum prokalsitonini >2 ng/ml değerinde bakteriyel menenjit tanısı için sırasıyla %100, %66, %68 ve %100 duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve %100 negatif öngörü değeri buldular (27).

Mintegi ve ark. bakteriyel menenjiti aseptik menenjitten ayırmak için bir skor (acil durumlar için menenjit skoru) geliştirmeye çalıştılar. Acil servise başvuran 29 gün-14 yaş 1009 hastada (917 aseptik, 92 bakteriyel menenjit) çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanarak, bakteriyel menenjit için: prokalsitonin $>1,2$ ng/mL, BOS proteini >80 mg/dL, BOS mutlak nötrofil sayısı >1000 hücre/mm³ ve BOS reaktif protein >40 mg/L değerlerini öngörücü olarak belirlediler. Prokalsitonin için 3 puan, BOS proteini için 2 puan ve diğer değişkenlerin her biri için 1 puan atayarak skor geliştirdiler. Skor ≥ 1 , %100 duyarlılık (%95 güven aralığı [CI]: %95,0 - %100), 83,2 özgüllük (%95 GA: 80,6-85,5) ve 100 negatif öngörü değeri ile bakteriyel menenjiti öngördü % (%95 CI 99,4-100) (28).

Umran ve Radhi 45 hastada (29 bakteriyel me-

nenjit, 16 bakteriyel olmayan grup) çalışma yaptılar. Serum prokalsitonin düzeylerini bakteriyel menenjit grubunda, bakteriyel olmayan menenjit grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$), ayrıca CRP ve beyaz kan hücresi sayımına göre de daha duyarlı ve spesifik buldular (29).

Wu ve ark. 29-90 günlük 102 hastada (44 bakteriyel, 58 aseptik menenjit) çalışma yaptılar. Yeni bir puanlama modeli oluşturdular, Bakteriyel Menenjit Skoru ve Acil Durumlar için Menenjit Skoru modelleriyle karşılaştırdılar ve daha tanısıl olduğunu belirttiler. Prokalsitonin, BOS glukozu ve BOS proteinini bakteriyel menenjit için bağımsız risk faktörleri olarak tespit ettiler, farkları istatistiksel olarak anlamlı buldular (30).

Sanaei Dashti ve ark. 28 gün-14 yaş çocuk hastalarda bakteriyel ve viral menenjiti ayırmak için çalışma yaptılar. BOS (ferritin, prokalsitonin, mutlak nötrofil sayısı, beyaz kan hücresi sayımı ve laktat) ve serum (prokalsitonin, ferritin, CRP ve ESH) parametrelerinin tanısıl değerini araştırdılar. Serum ve BOS prokalsitonini bakteriyel ve viral menenjiti ayırmada anlamlı bulmadılar. Düşük BOS laktatı, mutlak nötrofil sayısı, ESH ve serum CRP kombinasyonunun bakteriyel menenjiti dışlamak için kullanılabileceğini söylediler (31).

Dubos ve ark. 5 Avrupa ülkesinde 29 gün-18 yaş 198 hastada (96'sı bakteriyel menenjit) meta analiz yaptılar. Kan (prokalsitonin, CRP, beyaz kan hücresi sayımı ve nötrofil sayısı) ve BOS (protein düzeyi, glukoz düzeyi, beyaz kan hücresi) parametrelerini karşılaştırdılar. Prokalsitonin seviyesini, diğer belirteçlere göre önemli ölçüde tanısıl saptadılar ($p=0,001$). 0,5 ng/mL eşik değerinde, prokalsitonin düzeyi bakteriyel ve aseptik menenjit arasında ayırım yapmak için %99 duyarlılığa (%95 güven aralığı, %97-100) ve %83 özgüllüğe (%95 güven aralığı, %76-%90) sahipti (32).

İbrahim ve ark. 38 hastada (18 bakteriyel, 20 bakteriyel olmayan menenjit) çalışma yaptılar. Serum prokalsitonini kan lökosit sayısı ve CRP ile karşılaştırdılar. Serum prokalsitonin düzeylerini bakteriyel menenjitte, bakteriyel olmayan menenjit grubuna göre anlamlı derecede yüksek buldular ($p<0,001$). Tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılabileceğini belirttiler: 3. gün ve 6. gün serum prokalsitonini başvuru seviyelerinden daha düşük buldular ($p<0,001$) (33).

Çalışmamızın kısıtlılıklarının başında olgu sayısının az olması geliyor. Ayrıca her hastanın eş zamanlı serum ve BOS prokalsitonin düzeylerine bakılamadı.

Sonuç olarak hayatı tehdit edebilen bir enfeksiyon olan menenjitin tanısında zaman oldukça önemlidir. Tanıda etkenin tespit edildiği mikrobiyolojik testler altın standarttır. Fakat etkeni tespit etmek her zaman mümkün olmaz ve zaman alır. Oysa erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbiditeyi azaltmak, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek ve hastanede yatış süresini kısaltmak mümkündür. Bakteriyel menenjit ile viral menenjit ayırımında en sık kullanılan akut faz reaktanları olan ESH ve CRP'nin katkısı sınırlı iken prokalsitonin bu ayırmda katkı sağlayabilir. Bunu doğrulamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Bu tez çalışmam için değerli destek ve katkılarından dolayı rahmetli tez danışmanım Klinik Şef Uzm. Dr. Şükrü Cangar'ı sevgi ve saygıyla anıyorum.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimim

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

KAYNAKLAR

- Hacımustafaoğlu M. Akut Bakteriyel Menenjit. Türkiye Klinikleri Dergisi Pediatri Özel. 2004;2(3):230-6.
- Haspolat Ş. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri Dergisi Pediatri Özel. 2003;1(2):154-60.
- Behrman RE, Jenson HB. Central nervous system infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. USA: Saunders, 2004;p.2038-44.
- Lindquist L, Linné T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988;7(3):374-80.
- Katz SL. Viral infections of the central nervous. In: Gershon AA, Hotez PJ, editors. Krugman's Infectious Disease Children. St Louis, MO: CV. Mosby. 1998;p. 650-666.
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1240-2.
- Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. Crit Care Med. 2000;28(6):1828-32.
- Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. Arch Dis Child. 2002;86(4):282-5.
- Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. J Pediatr. 2006;149(1):72-6.
- Taskin E, Turgut M, Kilic M, Akbulut H, Aygun AD. Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. Mediators Inflamm. 2004;13(4):269-73.
- Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, et al. Use of quantitative and semiquantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23(2):136-8.
- Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. Arch Dis Child. 1999;81(5):417-21.
- Mills GD, Lala H, Oehley MR, et al. Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25(8):501-9.
- Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. Eur J Pediatr. 2001;160(2):95-100.
- Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J; Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. Pediatr Infect Dis J. 2003;22(10):895-903.
- Gendrel D, Coste J, Moulin F, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. Pediatr Infect Dis J. 1999;18(10):875-81.
- Somech R, Zakuth V, Assia A, Jurgenson U, Spirer Z. Procalcitonin correlates with C-reactive protein as an acute-phase reactant in pediatric patients. Isr Med Assoc J. 2000;2(2):147-50.
- Julián-Jiménez A, Morales-Casado MI. Usefulness of blood and cerebrospinal fluid laboratory testing to predict bacterial meningitis in the emergency department. Neurologia (Engl Ed). 2019;34(2):105-13.

19. Konstantinidis T, Cassimos D, Gioka T, et al. Can Procalcitonin in Cerebrospinal Fluid be a Diagnostic Tool for Meningitis?. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(3):169-74.
20. Ahmed MA, Askar GA, Farghaly HS, et al. Accuracy of Cerebrospinal Fluid C-Reactive Protein and Multiplex Polymerase Chain Reaction and Serum Procalcitonin in Diagnosis of Bacterial and Viral Meningitis in Children. *Acta Neurol Taiwan.* 2022;31(2):61-71.
21. Shokrollahi MR, Shabanzadeh K, Noorbakhsh S, Tabatabaei A, Movahedi Z, Shamshiri AR. Diagnostic Value of CRP, Procalcitonin, and Ferritin Levels in Cerebrospinal Fluid of Children with Meningitis. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2018;18(1):58-62.
22. Zhang L, Ma L, Zhou X, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Meningitis in Children: A Comparison Analysis Between Serum and Cerebrospinal Fluid Procalcitonin Levels. *Clin Pediatr (Phila).* 2019;58(2):159-65.
23. Santotoribio JD, Cuadros-Muñoz JF, García-Casares N. Comparison of C Reactive Protein and Procalcitonin Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum to Differentiate Bacterial from Viral Meningitis. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(4):506-10.
24. Kim H, Roh YH, Yoon SH. Blood Procalcitonin Level as a Diagnostic Marker of Pediatric Bacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5):846.
25. Chaudhary S, Bhatta NK, Lamsal M, Chaudhari RK, Khanal B. Serum procalcitonin in bacterial & non-bacterial meningitis in children. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):342.
26. El Shorbagy HH, Barseem NE, Abdelghani WE, et al. The value of serum procalcitonin in acute meningitis in children. *J Clin Neurosci.* 2018;56:28-33.
27. 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(1):14-8.
28. Mintegi S, García S, Martín MJ, et al. Clinical Prediction Rule for Distinguishing Bacterial From Aseptic Meningitis. *Pediatrics.* 2020;146(3):e20201126.
29. Umran RM, Radhi NH. Diagnostic value of serum procalcitonin level in differentiating bacterial from nonbacterial meningitis in children. *Iran J Pediatr.* 2014;24(6):739-44.
30. Wu J, Shi T, Yue Y, et al. Development a prediction model for identifying bacterial meningitis in young infants aged 29-90 days: a retrospective analysis. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):69.
31. Sanaei Dashti A, Alizadeh S, Karimi A, Khalifeh M, Shoja SA. Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(35):e7637.
32. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, 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(12):1157-63.
33. 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(4):346-51.