

Menenjitlerin tanı ve izleminde serum C-reaktif protein

Abdullah Yılmaz, Emel Türk Arıbaş

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Bu çalışmada, menenjitlerde serum CRP düzeylerinin ve bu düzeylerin seyrinin prognoz ile ilişkisinin ve menenjitlerin ayırıcı tanısındaki yerinin belirlenmesi amaçlandı. **Yöntem:** Yaşları 16-75 arasında değişen 28'i akut bakteriyel, 13'ü tüberküloz ve 20'si aseptik menenjit tanısı almış 61 olgu ve kontrol grubu olarak yaşları 10-58 arasında değişen 30 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarında serum CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle çalışıldı. **Bulgular:** Tedavi öncesi ölçülen serum CRP düzeyleri akut bakteriyel menenjitte 110-220 mg/l, tüberküloz menenjitte 50-100 mg/l ve aseptik menenjitte 0-25 mg/l arasında değişmekteydi. Tbc menenjit ve akut bakteriyel menenjitli olgularda tedaviye başladıktan sonra serum CRP düzeylerinin hızla düştüğü saptandı. **Sonuç:** Tedavi öncesi serum CRP değerlerini, özellikle akut bakteriyel-aseptik menenjit ayırımı olmak üzere, tüberküloz-aseptik menenjit ile akut bakteriyel-tüberküloz menenjit ayırımında kullanılabileceği sonucuna varıldı. Ayrıca serum CRP düzeylerinin yüksek değerlerde sebat etmesi veya düşüp tekrar yükselmesinin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut bakteriyel menenjit, tüberküloz menenjit, aseptik menenjit, serum C-reaktif protein

The value of C-reactive protein in the diagnosis and management of meningitis

Objective: In this study, evaluation the relation between serum C-reactive protein and prognosis in meningitis and its value in differential diagnosis of meningitis was aimed. **Methods:** Total 61 cases consist of 28 patients with acute bacterial meningitis, 13 with tuberculosis meningitis and 20 diagnosed as aseptic meningitis, and 30 healthy people as control group took part in the study and serum C-reactive protein levels were measured in all groups by nephelometric methods. **Results:** The serum CRP values before therapy were 110-220 mg/l in acute bacterial meningitis, 50-100 mg/l in Tbc meningitis and 0-25 mg/l in patients with aseptic meningitis. It was found that in the patients with Tbc and acute bacterial meningitis, the serum CRP values decreased immediately after the therapy. **Conclusion:** By measuring the serum CRP levels before treatment; it could be possible differentiate particularly acute aseptic meningitis from bacterial and tuberculosis and acute bacterial from tuberculosis. Additionally it usually related as a bad prognosis when the serum CRP levels are stabile high values or respectively increases following a fall.

Key Words: Acute bacterial meningitis, tuberculosis meningitis, aseptic meningitis, serum C-rective protein

Genel Tıp Derg 2001;11(3):99-103.

C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli proteindir ve kandaki yoğunluğu genellikle bakteriyel enfeksiyonun şiddeti ile orantılıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonunun akut döneminde serum CRP tespitinin tanısal değeri söz konusudur, çünkü CRP artışı pürülan bir olayın

göstergesidir. Özellikle menenjit olgularında, bakteri ve virüs enfeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde, beyin omurilik sıvısı (BOS) CRP düzeyi kullanılabilmektedir (1-4). Beyin omurilik sıvısı CRP düzeyindeki yükseklik genellikle bakteriyel enfeksiyon lehine bir göstergedir. Kısa sürede sonuç alınabilmesi de acil koşullarda önemli bir avantaj sağlamaktadır (5,6). Serum CRP'nin de menenjitlerin ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir test olduğu birçok çalışmada (2,6,7), vurgulanmıştır. Akut

Yazışma adresi: Dr.Emel Türk Arıbaş, S.Ü. Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 42080 Konya

bakteriyel menenjitlerin tanısında serum CRP düzeyinin duyarlılığı % 98 olarak saptanmıştır. Ancak özgünlüğü bu kadar yüksek değildir. Bununla birlikte ölçüm kolaylığı, kültür sonucundan en azından 24 saat önce serum değerinin saptanabilmesi nedeniyle, BOS'la ilgili herhangi bir rutin testten daha kullanışlıdır (6). Bununla birlikte sonuçlar daima klinik tablo ile bağlantılı olarak değerlendirilmelidir (8).

Bu çalışmada, menenjit tanısı alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası seri serum CRP düzeyi ölçümü ile akut bakteriyel, tüberküloz (Tbc) ve aseptik menenjit ayırıcı tanısı yapmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışma, Eylül 1997- Aralık 1999 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Çalışmaya yaşları 16-75 arasında değişen 24 kadın ve 37 erkek olgu alındı. Olguların 28'i akut bakteriyel, 13'ü tüberküloz ve 20'si aseptik menenjit tanısı almıştı.

Akut bakteriyel menenjit tanısı; klinik bulgular, BOS bulguları (hücre sayısı ve tipi, protein, glikoz ve klorür değerleri), BOS kültürü, gram boyama ve lateks aglütinasyon testi ile spesifik bakteri antijenleri (Wellcogen, Wellcome Diagnostics) araştırılarak yapıldı.

Tbc menenjit tanısı; klinik bulgular, BOS bulguları, aside rezistan basil (ARB) bakısı ve tüberküloz basili için yapılan kültür sonuçlarına dayanılarak konuldu.

Klinik bulgular ve BOS bulguları aseptik menenjit ile uyumlu, BOS gram boyaması ve ARB bakısı negatif, BOS kültüründe spesifik ajan tespit edilmeyen, lateks aglütinasyon testi ile BOS'da spesifik bakteriyel ajan antijeni saptanamayan olgular aseptik menenjit olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu olarak yaşları 10-58 arasında değişen gönüllü, sağlıklı 30 birey alındı. Menenjit tanısı alan tüm hastaların tedavi öncesi alınan serum örneklerinde; akut bakteriyel menenjitler için günlük, Tbc menenjitler için gūnaşırı olmak üzere 10 gün süreyle serum CRP düzeyi ölçüldü. Aseptik menenjit ön tanısı alan ve ilk CRP değerleri negatif olarak tespit edilen hastalarda bu değerler ardışık 3 gün boyunca çalışıldı. Kontrol grubunda ise bir kez serum

CRP düzeyi bakıldı. Serum CRP ölçümü nefelometrik yöntemle yapıldı ve sonuçlar mg/L cinsinden kaydedildi.

İstatistiki analizlerde ortalamaların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi ile Mann-Whitney U testi, oranların karşılaştırılmasında ki-kare ve Fischer kesin ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 28 akut bakteriyel, 13 Tbc menenjit, 20 aseptik menenjit olgusunda tedaviye başlamadan önceki ilk serum CRP değerleri ve kontrol grubu serum CRP değerleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Menenjitlerde tedavi öncesi ve kontrol grubunda serum CRP değerleri

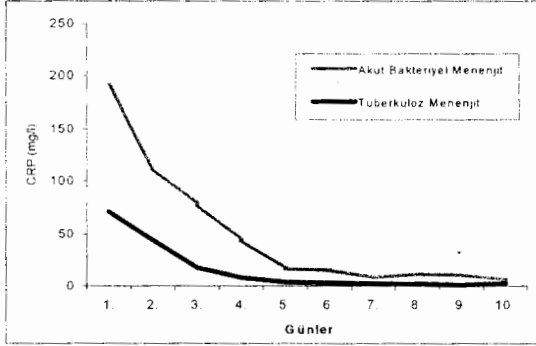
CRP (mg/l)	Bakteriyel menenjit	Viral menenjit	Tbc menenjit	Kontrol
<50	0	19	0	30
50-100	0	1	9	0
>100	28	0	4	0
Toplam	28	20	13	30

Akut bakteriyel menenjitli olguların tamamında serum CRP düzeyleri 100 mg/L'nin üzerinde olup, değerler 110-220 mg/L arasında değişmekteydi. Tbc menenjitli 13 hastanın 9'unda (% 69.2) serum CRP düzeyleri 50-100 mg/L arasında iken, 4 olguda (% 30.7) CRP düzeyi 200 mg/L ve üzerindeydi. Aseptik menenjitli olguların ise sadece birinde serum CRP düzeyi 50 mg/L'nin üzerinde bulundu (64.2 mg/L'lik CRP değeri saptanan bu olguda, olaya aynı zamanda Klebsiella spp.'nin etken olduğu bir yumuşak doku enfeksiyonu eşlik etmekteydi). Serum CRP düzeyi 4 olguda 50 mg/L'nin altında, 15 olguda (% 75) ise negatif bulundu. Akut bakteriyel menenjit ile aseptik menenjitli hastalar, Tbc menenjit ile aseptik menenjitli hastalar, akut bakteriyel menenjit ve Tbc menenjit ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, CRP düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (P<0.05). Sadece aseptik menenjit ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanamamıştır (P>0.05).

Tbc menenjitli hastalarda serum CRP düzeyleri tedaviye başlandıktan sonra hızla düşerken: ölüm ile sonuçlanan olgularda düşüş belirgin değildi. Sekel ile sonuçlanan hastalarda ise serum CRP düzeylerinin normale yaklaştığı gözlemlendi. Menenjitli hastalar

birlikte değerlendirildiğinde, akut bakteriyel menenjitli hastalarda da ölüm veya sekel gelişimi ile düşmeyen veya yeniden yükselen serum CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($P<0.01$). Tbc menenjit ve akut bakteriyel menenjitli hastalarda tedavi sonrası serum CRP düzeylerinin seyri Şekil 1'de, serum CRP seyri ile prognoz arasındaki ilişkinin dağılımı ise Tablo 2'de verilmiştir.

Şekil 1. Tbc menenjit ve akut bakteriyel menenjitte tedavi sonrası CRP seyri



Tablo 2. Tbc menenjit ve akut bakteriyel menenjitte serum CRP seyri ile prognoz ilişkisinin dağılımı

CRP seyri	Olgu sayısı	Ölüm ve sekel	İyileşen
Sabit / artmış	7	6	1
Sürekli azalmış	31	7	24
Azalmış/artmış	3	2	1
Toplam	41	15	26

Tartışma ve sonuç

Menenjitlerde etiyolojik tanı yapılması pratikte problem olmaya devam etmektedir. BOS'un hücresel ve biyokimyasal analiz sonuçları benzerlik gösterebilmektedir. Bu durum Tbc menenjit prevalansı yüksek olan toplumlarda daha da güçtür, çünkü Tbc basilinin rutin tekniklerle tanımlanması veya izole edilmesi epey zordur. Laboratuvar tablosu henüz oturmamış erken dönem olguların veya uygunsuz protokollerle tedavi edildikten sonra klinik ve laboratuvar bulguları karışmış akut bakteriyel, Tbc ve viral menenjitlerin ayırımında klasik yöntemler yetersiz kalabilmektedir (9-12). Akut bakteriyel menenjit-viral menenjit ayırıcı tanısında en güvenilir yöntem, BOS'tan yapılan yaymanın gram boyama ile incelenmesi ve BOS kültürüdür (13).

Menenjitlerde, klasik tanı yöntemleri dışında yardımcı bazı indirekt tanı yöntemlerine de gereksinim

duyulmaktadır. Bu amaçla BOS CRP, fibronektin, sitokinler, laktik dehidrogenaz, orosomukoid ve haptoglobulin gibi akut faz proteinlerinin kullanılıp kullanılmayacağı konusunda birçok araştırma yapılmıştır. BOS CRP düzeyi ölçümünün akut bakteriyel menenjitlerden Tbc menenjit ve viral menenjitlerin ayırımında kullanılabileceği, özellikle de akut bakteriyel menenjit-viral menenjit ayırımında değerli olduğu vurgulanmıştır. Akut bakteriyel menenjitlerde gram boyama ile % 46'lık pozitiflik oranı elde edilirken, olguların % 91'inde CRP pozitif bulunmuştur. Duyarlılık % 98, özgüllük % 98 olarak saptanmıştır. Buna karşın BOS haptoglobulin, orosomukoid, fibronektin ve LDH değerlerinin menenjitlerin tanı ve ayırıcı tanısında kullanımında Ribeiro ve arkadaşları (9) % 100'lük duyarlılık ve % 99'luk bir özgüllük oranı saptamışlardır. Yine Corral ve arkadaşları (14) 56 menenjit hastasını kapsayan çalışmada, 24 akut bakteriyel menenjitli hastanın tamamında kalitatif CRP değerini pozitif bulmuştur.

Serum CRP değeri de viral ve akut bakteriyel menenjitlerin ayırımında kullanılabilen değerli bir parametredir (6,9,10,15-17). De Beer ve arkadaşları (18), bakteriyel menenjitli hastalarda serum CRP konsantrasyonlarını 41-400 mg/l (ort: 260 mg/L) arasında saptamıştır. Bu değer ortalama serum CRP değeri 10 mg/L olan viral menenjitli hastalarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tbc menenjitli olguların CRP değerleri ise viral menenjit ile akut bakteriyel menenjit arasında yer almıştır. İstatistiksel açıdan menenjit grupları arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada (15) akut bakteriyel menenjitli çocukların % 50'sinden fazlasında CRP 100 mg/l'nin üzerinde bulunmuştur. Bakteriyel enfeksiyonlarla viral enfeksiyonları ayırımında, 6 yaşından küçük çocuklarda genellikle 20 mg/l'lik düşük bir serum eşik CRP değeri kullanılırken, 6 yaş ve üzerindeki hastalarda eşik aralığının 50-75 mg/l olarak kabul edildiği düşünüldüğünde bu değer anlamlı bulunmuştur (15).

Çalışmamızda 28 akut bakteriyel menenjitli hastanın serum CRP değerleri 110-220 mg/l arasında, ortalama 201 mg/l bulundu. Bu değer, ortalama değeri 5 mg/l olan aseptik menenjitlere göre anlamlı derecede yüksekti. Aseptik menenjitli olguların % 75'inde serum CRP negatifti. Serum CRP değeri pozitif olan 4 olguda 20 mg/L'nin altında, bir olguda ise 64.2 mg/l idi. Bu yüksekliğin hastada aseptik

menenjitte ilaveten bulunan Klebsiella spp.'nin neden olduğu yumuşak doku infeksiyonuna bağlı olduğu düşünüldü. Tbc menenjitli olgularımızın 9 (% 69)'unda serum CRP değerleri 50-100 mg/l arasındaydı; 4 olguda 100 mg/l'nin, ölümle sonuçlanan 2 olguda ise 200 mg/l'nin üzerindeydi. Akut bakteriyel menenjit-aseptik menenjit, akut bakteriyel menenjit-Tbc menenjit, Tbc menenjit-aseptik menenjit grupları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlı farklılıklar saptandı. Ayrıca akut bakteriyel ve Tbc menenjitlerdeki serum CRP değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. Buna karşın aseptik menenjit ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Sonuçlarımız literatürde bildirildiği şekilde, serum CRP değerinin menenjitlerin ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir parametre olduğunu göstermektedir.

Bakteriyel menenjitli hastalarda serum CRP düzeyi takibi ile nörolojik sekel ve komplikasyon gelişiminin tahmin edilebileceği birkaç çalışmada (6,15,17) rapor edilmiştir. Menenjitli hastalarda serum CRP düzeyinin 300 mg/l ve üzerinde saptanması ve bu değerlerin sebat etmesi veya azalıp tekrar yükselmesi, kötü prognoz işareti olarak kabul edilmiş ve nörolojik sekel gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (6, 15-17).

Bu çalışmada, CRP seyri ve prognoz arasındaki ilişki akut bakteriyel menenjit ve Tbc menenjitli olgularda birlikte değerlendirildi. Ölüm veya sekel ile sonuçlanmayan viral menenjitler değerlendirmeye alınmadı. Ölüm veya sekel ile sonuçlanan diğer olguların 6'sında serum CRP düzeyleri sabit kalmış veya artmıştı. 2 olguda ise azalıp artma şeklinde CRP düzeyinde dalgalanmalar gözlenmişti. Serum CRP düzeyleri sürekli düşüş içerisine girmeyen hastaların sadece 2'si sekelsiz iyileşmiştir. CRP düzeyi hızla düşen 24 olgu sekelsiz iyileşirken, sadece 7 olguda ölüm veya sekel gözlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Ölümle sonuçlanan olgularda serum CRP düzeyleri sürekli 200 mg/l'nin seyretti veya CRP takibi devam ettirilemeden hastalar öldü. Sonuçlarımız diğer çalışmalardaki sonuçlara benzemekte olup, serum CRP düzeyinin yüksek olmasının, bu yüksekliğin sebat etmesinin veya azalıp tekrar artmasının kötü prognoza işaret ettiğini göstermektedir.

Sonuç olarak; serum CRP düzeyinin menenjitlerin

ayırıcı tanısında, özellikle de akut bakteriyel menenjit-aseptik menenjit ayırımında kullanılabilecek önemli bir parametre olduğunu saptadık. Etkenin tespit edilemeyip, antibiyotik duyarlılık testinin yapılamadığı akut bakteriyel menenjitli hastalar ile Tbc menenjitli hastaların seri CRP takipleri ile klinik gidiş ve tedavinin başarısı izlenebilecektir.

Kaynaklar

1. Przyjal KW, Lipowski D, Issa E. C-reactive protein (CRP) and its significance in purulent meningitis. *Neur Neurochir Pol* 1995;29:687-93.
2. Chen XH. Detection of C-reactive protein in patients with epidemic cerebrospinal meningitis by solid phase immunoassay. *Chung-Hua-Chih* 1991;12:44-6.
3. Dahler-Eriksen BS, Brandslund I, Casser JF. Diagnostic value of C-reactive protein in bacterial infections. Review of the Literature. *Ugeskr-Laeger* 1998;160:4855-9
4. Diculuncu D, Miftode E, Turcu T. The value of C-reactive protein in differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis. *Rev Med Chir* 1995;99:144-50.
5. Gendrel D, Raymond J, Coste J. Bakteri ve virüs infeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesinde interlökin-6, C-reaktif protein ve interferon-alfa ile prokalsitoninin karşılaştırılması. *Pediatr Enf Hast Derg* 1999;18:875-81. (Çeviri)
6. Kushner I, Peltola H. C-reactive protein in meningitis. *Lancet* 1984;741-2.
7. Martinez-Martin P, Herrenos A, Tellez A. Meningitis of viral or possible viral etiology in adults: Study of 325 cases. *Neurologia* 1990;5:4-10.
8. Niklasson PM, Lundbergh P, Strandell T. Prognostic factors in meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1971;3:17-25.
9. Ribeiro MA, Kimura RT, Irulegui I. Cerebrospinal fluid levels of lysozyme, IgM ve C-reactive protein in the identification of bacterial meningitis. *J Trop Med Hyg* 1992;95:87-94.
10. Kilpatrick JM, John E. Molecular genetics, structure and function of C-reactive protein. In: Volonakis JE, editors. *Immunological Research*. 2nd ed. Basel: Karger 1991;10:43-53.
11. Athihan F, Türkeli A, Çelik SS. Menenjitlerin ayırıcı tanısında beyin omurilik sıvısı ferritin düzeyi. *İnfeks Derg* 1997;11:321-3.
12. Görenek L, Yuluğ G, Dizer U. Beyin omurilik sıvısında haptoglobülin, orosomukoid, fibronektin, C-reaktif protein ve laktik dehidrogenaz ölçümünün menenjitlerin ayırıcı tanısındaki değeri. *Türk Hij Den Biy Derg* 1996;53:33-8.
13. Kaya A, Dilli N, Yılmaz Ş. Akut bakteriyel menenjit-aseptik menenjit ayırıcı tanısında beyin omurilik sıvısı laktat düzeyinin değeri. *İnfeks Derg* 1996;10:33-35.
14. Corral CJ, Pepple MJ, Maxan ER. C-reactive protein in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *J Pediatr* 1981;99:365.
15. Somer A, Yalçın I, Salman N. Çocuklarda pnömokok menenjiti: 46 olgunun değerlendirilmesi. *Flora* 1999;4:107-13.

16. Franz AR, Kron M, Pohlandt F. Yeni doğanlardaki bakteriyel enfeksiyonların erken tanısında, interlökin-8, C-reaktif protein ve lökosit formülü ile prokalsitoninin karşılaştırılması. *Pediatr Enf Hast Derg* 1999;18:9-15. (Çeviri)
17. Marzouk O, Bestwick K, Thomson APJ. Variation in serum C-reactive protein across the clinical spectrum of meningococcal disease. *Acta Paediatr* 1993;82:729-33.
18. De Beer FC, Kirsten GF, Gie RP. Value of C-reactive protein measurement in tuberculous, bacterial and viral meningitis. *Arch Dis Child* 1984;59:653-6.