

BAKTERİYEL MENENJİTLERDE TANI VE TANIDA SORUNLAR

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA
mkemal@uludag.edu.tr

ÖZET

Bakteriyel menenjit akut, sık ve ciddi bir enfeksiyondur. Çocuklarda son derece etkin tedavi yaklaşımlarına rağmen ciddi hastalık sorunlarına ve ölüme yol açabilir. Akut menenjitlerin etkenleri esas olarak aseptik (viral nedenler) kaynaklıdır ve genellikle antibiyotik tedavisi verilmeden kendiliğinden iyileşir. Diğer yandan bakteriyel menenjit, bazen ölüme yol açabilir ve özellikle tanısız gecikme olduğu durumlarda sıklıkla şiddetli nörolojik hasara yol açabilir. Bakteriyel menenjitin gecikmiş tanısı ve tedavisi prognozu kötüleştirir için, bakteriyel menenjit, aseptik olan diğer tiplerinden ayırt etmek önemlidir. Bazen bu kolay olmayabilir ve klinik ve laboratuvar bulgular bakteriyel menenjit varlığı veya yokluğunu gösterme açısından tam olarak yardımcı olmayabilir. Bu yazının amacı bakteriyel menenjitlerde tanısız sorunları özellikle pratik çerçevede değerlendirmektir.

Anahtar sözcükler: bakteriyel menenjit, lumbal ponsiyon, tanı

SUMMARY

Diagnosis and Diagnostic Problems in Bacterial Meningitis

Bacterial meningitis is an acute, common and severe infection. It remains an important cause of morbidity and mortality in children despite highly effective treatments. The etiology of acute meningitis is predominantly aseptic (viral causes) that usually resolves spontaneously without antibiotic treatment. On the other hand, bacterial meningitis is sometimes fatal and frequently associated with severe neurological sequelae, especially when there is a diagnostic delay. Since delayed diagnosis and treatment of bacterial meningitis worsens its prognosis, it is important to differentiate bacterial meningitis from the aseptic ones. Sometimes it may not be easy, and none of the clinical and laboratory findings completely discriminate between presence and absence of bacterial meningitis. The aim of this article is to evaluate the diagnostic problems of bacterial meningitis, especially in practical basis.

Keywords: bacterial meningitis, diagnosis, lumbal punction

Bakteriyel menenjit (BM) hayati risk taşıyan ciddi enfeksiyonlardandır. Tanı ve tedavideki kısa süreli bile olsa gecikmeler, tedavi başarısızlığı, komplikasyon ve sekel oranında önemli artış ve mortalite riskinin artmasına yol açar. Bu nedenle BM düşünülen bir çocukta zaman kaybetmeden tanı, etken ve tedaviye yönelik (öykü ve muayenenin tamamlanması sonrasında) uygun tanısız değerlendirmenin yapılması gereklidir.

Tanıda kullanılan laboratuvar tetkikleri arasında genel bakteriyel ve ciddi enfeksiyon bulgularının saptanması açısından; hemogram, CRP, kan kültürü, gerekirse kraniyal görüntüleme (CT veya MR), tüberküloz ayırıcı tanısı için

PPD, akciğer grafisi ilk planda düşünülecek tetkikler arasındadır. Ancak menenjitin tanı ve ayırıcı tanısında en önemli olan yaklaşım lumbal ponsiyon (LP) yapılması ve BOS örneğinin hücre, biyokimyasal (şeker, protein gibi), Gram boyama ve kültür açısından değerlendirilmesidir. Bu yazıda diğer laboratuvar yöntemlerinden kısaca bahsedilecek, LP değerlendirme ve değerlendirmede bazı sorunlardan daha ayrıntılı bahsedilecektir.

Lökositoz, periferik yaymada çomaklarda artış, toksik granülasyon, toksik vakuolizasyon ve Döhle cisimciklerinin varlığının yanı sıra, serumda CRP yüksekliği, ciddi bakteriyel enfeksiyon bulguları olarak BM'i destekler. Kan kültürü

pozitifliği BM için de önemli bir bulgudur ve BOS kültüründe negatif sonuç olması durumunda bakteriyel etkeni tahminde yararlı olabilir. Kranial görüntüleme yöntemleri esas olarak komplikasyon varlığı (hidrosefali, beyin ödemi, subdural efüzyon, subdural ampiyem, infarkt gibi) ve fontaneli kapanmış çocuklarda LP kontrendikasyonu olabilecek beyin ödemi durumunun saptanması için yapılabilir. Komplikasyon (infarkt, ödem, apse, subdural ampiyem gibi) değerlendirmesinde çekilecek görüntüleme yönteminin kontrastlı olması uygun olacaktır.

Yeni yapılmış çok merkezli bir çalışmada, beş faktörlü bir BM tahmin skoru geliştirilmiş ve bunların hiçbirinin olmaması durumunda BM olmaması önünde düşük risk olduğu belirtilmiştir⁽⁸⁾. Bu kriterler pozitif BOS Gram boyama, BOS absolü nötrofil sayısı (ANS) >1000/µl, BOS protein >80 mg/dl, periferik kan ANS >10 000/µl olarak saptanmıştır⁽⁸⁾.

Bakteriyel menenjit tanısında LP'nin önemli rolü vardır ve menenjit şüphesinde yapılması gerekir. BOS örneğinin LP yapıldıktan sonra tabiri caiz ise daha soğumadan hemen laboratuvara ulaştırılması önemlidir. BOS hücre sayısının, LP sonrası 30-60 dakika sonra yanlış düşük saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca berrak olan BOS'ta, varsa eritrositlerin parçalanmasına bağlı olarak bir saat içinde ksantokromi gelişebilir. BOS'taki hücresel elementlerde (eritrosit, PNL, daha az olarak lenfosit) 1-2 saat içinde lizis gelişir, bu süre bazen daha az da olabilir^(2,5,15). Her LP'de mutlaka kan şekeri ölçümü de yapılmalıdır. Kan şekeri 2-4 saat sonra BOS şekeri ile dengeye ulaşır. Bu nedenle kan şekeri ve LP arasındaki süre fazla olmamalıdır, tercihan önce kan şekeri, daha sonra ve en geç bir saat içinde LP yapılmalıdır^(2,5,15).

BOS değerlendirmesinde kullanılan temel laboratuvar ölçümleri için gereken minimum miktarlar şu şekildedir: Hücre sayısı ve tipleri için 0.5 ml, şeker ve protein için 0.5 ml, bakteriyel kültür için 3-5 ml (0.5 ml en az miktardır, 3-5 ml'de üreme daha tatminkâr olarak beklenir, miktar ne kadar fazla ise üreme şansı o kadar artar), viral kültür ve PCR için 1-2 ml⁽¹⁵⁾.

BOS değerlendirmesinde bakteriyel me-

nenjit için tipik olan bulgular; bulanık görünüm, lökosit sayısında artış, lökosit tipinde polimorf nüveli lökosit oranında artış, şeker düşük, protein yüksek, Gram boyamada bakteri görülmesi ve kültürde bakteri üremesi şeklinde özetlenebilir. Normal BOS bulguları ile viral, bakteriyel ve tüberküloz menenjitte BOS değerlendirmesi ve özellikleri tablo 1, 2, 3 ve 4'te sunulmuştur^(2,3,7,9,10,12,14,15).

Tablo 1: Çocuklarda değişik yaş gruplarında normal ve anormal/BM BOS bulguları⁽¹²⁾.

	Yenidoğan		Bebek ve çocuk	
	Normal	Anormal	Normal	Anormal
BK (hücre/µl)	<30	>100	<10	>1000
PNL %	<60	>80	<10	>60-80
Protein (mg/dl)	<170	>200	<40	>100
Şeker (mg/ml)				
BOS/kan şekeri	>0.6	<0.5	>0.5	<0.4
Basınç (mmH ₂ O)	<60	>100	<90	>150

Tablo 2: Bakteriyel menenjit BOS bulguları.

Renk bulanık
Basınç artmış
Hücre artmış (genellikle >500-1000/µl)
PNL hakim (>% 60 PNL)
Şeker düşük (<40 mg/dl ve BOS/kan şekeri <% 40)
Protein yüksek (>% 45 mg/dl)
Gram boyamada bakteri görülmesi
Kültürde bakteri üremesi
LA ve LDH yüksekliği

Tablo 3: Tüberküloz menenjit BOS bulguları.

Renk yaklaşık berrak
Basınç artmış
Hücre genellikle 50-500/µl
Lenfosit hakim
Şeker düşük (<40 mg/dl ve BOS/kan şekeri <% 40)
Protein yüksek (>% 45 mg/dl)
Gram boyamada bakteri görülmez
ARB boyamada tüberküloz basili görülebilir
Kültürde bakteri üremez
Spesifik besiyerinde tüberküloz basili üreyebilir
LA ve LDH yüksek

Tablo 4: Aseptik (viral) menenjit BOS bulguları.

Renk berrak
Basınç normal veya hafif artmış
Hücre:
hafif artmış genellikle <150-500 (20-1000/µl)
lenfosit ağırlıklı
Şeker normal veya hafif düşük
Protein normal veya hafif yüksek (<100 mg/dl)
Gram boyamada bakteri görülmez
Kültürde bakteri üremez
Viral kültürde virus üreyebilir
LDH ve laktik asit normal

Menenjit şüphesi olan bir çocukta intrakraniyal basınç artışı bulguları varsa veya beyin apsesi, beyin tümörü, kafa içinde yer kaplayan kitle şüphesi varsa veya muayenede fokal nörolojik bulgu (özellikle pupil bulguları), kardiyovasküler instabilite (özellikle bradikardi, hipertansiyon), papilödem varsa LP öncesi, beyin ödemi, beyin apse veya tümörü ekarte etmek için kraniyal görüntüleme (CT veya MR) yapılması uygundur⁽¹²⁾.

Yenidoğanlarda sepsis varlığında LP düşünülmelidir, çünkü % 20-25 olguda sepsise menenjit eşlik eder. Ancak bazı bebeklerde LP intrakraniyal basıncı arttırarak önemli düzeyde kardiyopulmoner instabileye yol açabilir; bu bebeklerde bu durum düzelineye kadar LP ertelenebilir. Menenjit şüphesi olan bebeklerde LP yapılamazsa menenjit tedavisinin başlanması uygun olur. Yenidoğanda LP yapılması, daha büyük bebeklere ve çocuklara göre daha zor ve daha travmatik olma riski taşır. Yeni doğanlarda LP oturur pozisyonda yapılabilir, lateral yatış pozisyonunda yapılırsa ensenin ekstansiyon pozisyonu şeklinde bir modifikasyon yapılması uygundur. Bu esnada yenidoğan bebeğin hipoksiye girmemesi için dikkat sarf edilmeli, LP sırasında bebek yakın gözlenmelidir. LP öncesi daha riskli bebeklere oksijen verilmesi LP sırasında gelişebilecek hipoksiyi azaltması açısından bazı yazarlarca önerilir^(11,13,15).

BOS görünüm değerlendirmesi: Normalde BOS berraktır, BM'de hücre artışına bağlı olarak bulanıklaşır, hatta bazen koyu boza kıvamında olabilir. Milimetreküpte >200 lökosit veya >400 eritrosit bulanıklığa yol açar. BOS aşıkâr kanlı görülüyorsa >6000/µl eritrosit olduğu düşünülür^(5,15).

BOS hücre değerlendirmesi: BM'te BOS hücre sayısı çok değişkendir, ama genellikle 1000-5000 arasındadır⁽¹²⁾. Hastalığın erken dönemlerinde kültürde üreme olmasına rağmen hücre sayısı daha az olabilir; bu gibi durumlarda saatler sonra tekrarlanan LP'de hücre sayısının arttığı görülür; Hücre sayısının <1000 olduğu durumlarda otomatik sayım cihazlarının hatalı sonuç verme riski artar ve bu durumlarda öl-

çüm Neubauer kamerasında klasik yöntemle yapılmalıdır. BM'de kaide olarak polimorf nüveli lökosit artışı görülür, ancak *Listeria monocytogenes* menenjitinde mononükleer hücre artışı görülür^(12,15).

Yenidoğanda bazen etkene göre BOS hücre sayısında farklılıklar olabilir. Bir çalışmada Gram negatif menenjitte >2000 hücre saptanmasına rağmen grup B streptokok menenjitinde <100 hücre saptanmıştır⁽¹³⁾. Yenidoğanda BM komplikasyonu olarak ventrikülit gelişebilir. BOS sterilizasyonunda gecikme ventrikülit riskini ciddi oranda arttırır. Ventrikül sıvısında >100 hücre ve/veya ventrikül sıvısında kültürde üreme olması ventrikülit tanısını koydurur⁽¹¹⁾.

BOS hücre ve tip değerlendirmesi BM tanısında kültür hariç diğer BOS değerlerine daha üstündür. BOS örneği çok az miktarda ise Gram boyama, kültür, ardından şeker ve protein çalışılması uygundur. Az miktardaki BOS'un bakteriyel antijen çalışılması için harcanmaması gerekir. Ancak BM kesin tanısının antibiyotik almamış olgularda kültür pozitifliği ile konacağına akılda tutulması gerekir⁽⁴⁾. Yenidoğan ve prematürelde normalde BOS hücre sayısının % 60'a kadar bölümü polimorf nüveli lökosit olabilir; ancak büyük bebek, çocuk ve adölesanlarda birden fazla polimorf nüveli lökosit normal kabul edilmez⁽⁴⁾. BM'de esas olarak polimorf nüveli lökosit yanıtı görülür. % 14 olguda lenfosit hakimiyeti (>% 50) olabilir, bu duruma daha çok *L.monocytogenes* menenjitlerinde, bazen de yenidoğanlarda Gram negatif menenjitlerinde rastlanabilir^(1,6,15).

BOS şeker değerlendirmesi: BM'de kaide olarak BOS şekeri düşüktür. BOS/kan şekerinin <0.5 olması anormaldir, yenidoğan ve prematürelde <0.6 anormaldir (normalde 0.74-96 arasında değişir). Kan şekerinin aşırı yükseldiği diyabetiklerde bu oranın <0.3 olması anormal olarak değerlendirilir⁽¹⁵⁾. Şekerin <20 mg/dl olması daha fazla işitme kaybı ile ilgili komplikasyonlara neden olabilir⁽¹²⁾.

BOS protein değerlendirmesi: Normalde BOS proteini genellikle <40 mg/dl'dir ve BOS/serum albümin oranı yaklaşık 1/200 ka-

dardır. BM'de BOS proteini yükselir, bebek ve çocuklarda genellikle >100 mg/dl saptanır⁽¹⁵⁾. Yenidoğan ve prematürelerde proteinin normalde de yüksek olabileceği (170 mg/dl'ye kadar) hatırdan tutulmalıdır. Miadında bebeklerde BOS normaldeki yüksek protein düzeyleri genellikle 3 aya kadar normal düzey olan <40 mg/dl düzeylerine düşer, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu süre biraz daha uzayabilir⁽¹¹⁾.

BOS Gram boyama değerlendirmesi: İyi hazırlanmış ve deneyimli hekim tarafından değerlendirilmiş yaymalarda % 80'e varan oranlarda pozitif sonuç alınabilir. Gram boyamada pozitif sonuç BM tanısında çok değerlidir. *L.monocytogenes*'de BOS'ta nispeten az sayıda bakteri olduğu için (genellikle <10³/bakteri/ml)

BM'de BOS'ta bakteri sayısı ne kadar fazla ise Gram boyamada saptanma olasılığı o kadar artar. <10³ CFU/ml bakteri varlığında Gramda saptanma olasılığı % 25 iken bu oran 10³⁻⁵ CFU/ml'de % 60, >10⁵ CFU/ml'de ise % 97'dir. BM'de genellikle tedavi almamış olgularda % 60-80 olguda Gram boyamada bakteri saptanır, daha önceden antibiyotik alan olgularda bu ihtimal ortalama % 20 azalır⁽¹⁵⁾.

BOS kültür değerlendirmesi: BM tanısında altın standarttır. Önceden antibiyotik verilmesi kültür pozitifliğini % 70'lerden <% 50'lere düşürür. Ancak kültür şansının artması için BOS örneğinin, hemen LP sonrası laboratuvara ulaştırılarak acil ekimi sağlanmalıdır.

Diğer BOS değerlendirmeleri: Bakteriyel antijenler kullanarak lateks aglutinasyon yöntemiyle hızlı tanı tesleri maliyet etkin olmadıklarından artık genellikle önerilmemektedir. Bu testlerin özellikle antibiyotik alanlarda yararlı olabileceği öne sürülmesine rağmen, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verme risklerinin yüksek oluşu, bu testlere dayanarak tedavi ve prognoz önerisi yapılamaması ve maliyetleri bu testlerin kullanılmasını anlamsız hale getirir.

Tanı ile ilişkili diğer laboratuvar değerlendirmeleri: BM'li çocukların çoğu aynı za-

manda bakteriyemiktir; bu nedenle kan kültürleri, ayrıca peteşi ve purpuraları varsa buradan kazıtı Gram ve kültürleri alınmalıdır.

Ayrırcı tanıda dikkate alınması gereken bazı önemli hususlar

Aseptik menenjitte (viral menenjit) ilk saatlerde BOS'ta polimorf nüveli lökosit yanıtı olabilir. Ancak 8-12 saatte lenfosit dönüş olur. Bu nedenle şüpheli olgularda 24-48 saatte tipik lenfosit kaymasının görülmesi viral menenjiti destekler. Bu esnada hastanın BM şüphesiyle antibiyotik alınması bu dönüşümü etkilemez^(3,7,12).

Beyin apsesinde BOS'ta genellikle normal şeker ve hafif yüksek protein saptanır, kültür genellikle sterildir. Ancak apsenin subaraknoidal aralığa ruptürü/drenajı BOS hücrelerini artırır. Yenidoğanlarda en önemli beyin apse etkeni *Citrobacter diversus*'tur.

Beyin tümöründeki BOS bulguları genellikle ruptüre olmamış beyin apsesi gibidir; ayrıca hastada ateş genellikle beklenmez ve çocuk genellikle çok hasta görünümünde değildir. Meningismusta meningeal iritasyon bulguları vardır, bazen altta yatan hastalığa bağlı olarak hasta kötü görünebilir, ama BOS bulguları normaldir.

Meningismus olan bir çocukta başlangıç BOS bulguları normal bile olsa örnek kültüre yollanmalıdır.

Kurşun ensefalopatisi menenjite benzeyebilir. BOS şekeri normal, proteini artmış, normal veya hafif artmış lenfosit yanıtı olabilir. Öykü, periferik yaymada bazofilik stippling, uzun kemik grafilerinde metafiz uçlarında lineer dansite artışı, koproporfiniüri ve yüksek kan kurşun düzeyleri ayrırcı tanıda yardımcıdır.

Kontrol BOS değerlendirmesi (kontrol LP)

Komplike olmayan ve tedaviye hızla yanıt veren menenjitte tedavi bitiminde kontrol LP yapmaya gerek duyulmaz^(12,14). Eğer başlangıç tedavisine verilen yanıt yetersizse, ilk LP'de penisiline dirençli pnömokok üremişse, yenidoğan veya riskli bir hasta ise 24-48. saatlerde kontrol LP yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Bonadio WA: Acute bacterial meningitis: cerebrospinal fluid differential count, *Clin Pediatr* 1988;27(9):445-7.
2. Bonsu BK, Harper MB: Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model, *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(6):511-7.
3. Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F et al: Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis, *Arch Dis Child* 2006;91(8):647-50.
4. Jacops DS, Oxley DK, Demott WR: *Laboratory Test Handbook*, 5th ed., S.416-9, Lexi-Corp Inc., Cleveland (2001).
5. Mayefsky JH, Roghmann KJ: Determination of leukocytosis in traumatic spinal tap specimens, *Am J Med* 1987;82(6):1175-81.
6. 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(1):6-72.
7. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER: Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis, *Pediatr* 2000;105(2):316-9.
8. Nigrovic LE, Kupperman N, Malley R: Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era, *Pediatrics* 2002;110(4):712-9.
9. Oostenbrink R, Moons KG, Derksen-Lubsen AG, Grobbee DE, Moll HA: A diagnostic decision rule for management of children with meningeal signs, *Eur J Epidemiol* 2004;19(2):109-16.
10. Oostenbrink R, Moons KG, Twinstra MJ, Grobbee DE, Moll HA: Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(12):1189-94.
11. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ: *Infectious Diseases of Fetus and Newborn Infant*, 6th ed., s.247-95, Elsevier, Philadelphia (2006).
12. Saez-Llorens X, McCracken GH: Meningitis, "Gershon AA, Hotez PJ, Katz S (eds.): *Krugman Infectious Diseases of Children*, 11th ed." kitabında s.373-90, Mosby Co., Philadelphia (2004).
13. Sarf LD, Platt LH, McCracken GH: Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high risk infants with and without meningitis, *J Pediatr* 1976;88(3):473-7.
14. Schaad UB, Nelson JD, McCracken GH Jr: Recurrence and relapse in bacterial meningitis of childhood, *Pediatrics* 1981;67(2):188-95.
15. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM: *Infection of the Central Nervous System*, 3rd ed., s.1-30, LWW, Philadelphia (2004).
16. Spanos A, Harrell FE Jr, Durack DT: Differential diagnosis of acute meningitis: An analysis of the predictive value of initial observations, *JAMA* 1989;262(19):2700-7.