

BAKTERİYEL MENENJİTLERİN LABORATUVAR TANISI**Murat GÜNAYDIN***Laboratory diagnosis of bacterial meningitis.*

Akut bakteriyel menenjitin tanısı sadece semptom ve bulgulara göre konulamaz. Çeşitli klinik belirti ve bulgular bir menenjit ve SSS infeksiyonunun varlığını belirlemekle beraber tanının laboratuvar bulguları ile kanıtlanması gereklidir. Laboratuvar bulguları bir taraftan tanıyı kesinleştirirken diğer taraftan hastlığın etyolojisini aydınlatmaya da yardımcı olur. Hatta mikrobiyolojik ve serolojik laboratuvar incelemeleri sonucu kesin etyolojik tanıya gidilebilir. Lomber ponksiyon 1800'lü yillardan beri hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. Menenjit düşünülen her hastada eğer kontrendikasyon yoksa ilk tanısal girişim lomber ponksiyon (LP) olmalıdır(24). Yetişkinlerde 4-5 ml BOS alınması gereklidir.

Akut bakteriyel menenjitli olgularda lomber ponksiyon ve hızlı tanının önemi büyüktür. Antibiyotik tedavisine başlamadan önce LP yapılmalıdır. LP yapılamayan veya daha sonra yapılabileceği durumlarda tedaviye hemen geçilmelidir ve antibiyotik verilmeden önce muhakkak kan kültürleri alınmalıdır(15,17). Bakteriyel menenjit olduğu ispatlanmış hastaların % 50'den fazlası, uygun olmayan bir antibiyotik tedavisi almış olarak kliniğe gelir. Eğer antibiyotik BOS'a penetrer olabilen ve muhtemel patojenlere karşı etkili bir ajan ise, bu hastaların BOS'un incelenmesinden elde edilecek yararlarını azaltabilir(17).

Laboratuvar bulguları

- A- Rutin laboratuvar bulguları,
- B- Rutin BOS incelemeleri,
- C- İleri mikrobiyolojik ve serolojik yöntemler,
- D- Diğer laboratuvar testleri.

A- Rutin laboratuvar bulguları

Lökosit sayısı bakteriyel menenjitlerde artar. Polimorfonükleer lökositler vardır (12,000-20,000/mm³). Viral menenjitlerde lökopeni olabilir ve lenfomonositler seride artış vardır.

Hastalarda hipokrom anemi olabilir. Menenjizmde genellikle kan tablosu değişmez. Şiddetli kusma sonucu hemokonsantrasyon olabilir. Sedimentasyon hızı artar. Tüberküloz menenjitte 100 mm/saatin üzerine çıkabilir. İdrar incelemesi genellikle normaldir. Febril albümünlüğü olabilir.

B- Rutin BOS incelemeleri

a) Gram boyama: 1 ml BOS santrifüj edilmeli ve preparatlar hazırlanmalıdır. Tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitlerde yaklaşık olarak % 75-80 oranında tanı koymak mümkündür(15,17). Tecrübeli olmayan bir kişi tarafından değerlendirildiğinde yanlış yorumlanabilir(2).

b) Bakteriyel kültür: Aeroplar için rutin olarak 1 ml BOS ile kültür yapılmalıdır. BOS her zaman kanlı agar, MEB agar, çukulata agar katı besiyerlerine ekilmelidir. Ayrıca beyin-kalp infüzyon besiyerine de ekilebilir. Beyin absesi, ortakulak, mastoid ve sinüs infeksiyonları, kraniyotomi, baş ve boyun malignitesi, kafa travması ve BOS şantları gibi predispozan faktörlerin varlığında, anaeropların sebep olduğunu düşündürecek menenjit bulguları varsa BOS'un anaerop kültürleri de yapılmalıdır. Anaerop kültürler çoğu zaman uygun şartlarda yapılmadığından bazı anaerop bakteriyel menenjitler tanımlanamayabilir(14).

c) Total hücre sayısı ve WBC ayımı: Özellikle bakteriyel ve nonbakteriyel menenjitlerin ayrimında önemlidir. Sitosantrifüj ile daha doğru sayımlar elde edilebilir. Eğer bakteriyel menenjitlerde BOS WBC sayısı <1000/mm³ ise lenfositozisin anlamı sınırlıdır(19).

d) Biyokimyasal inceleme: BOS'un glukoz (kan glukozu ile simultane olarak) ve protein düzeyleri her zaman araştırılmalıdır. Bakteriyel menenjitlerde glukoz düzeyi genellikle 40

mg/dl'den daha düşüktür veya kan düzeyinin % 55-60'ından daha küçüktür. Diğer bir deyişle bakteriyel menenjitlerde BOS glukoz düzeyi ve BOS/serum glukoz oranı düşmüştür(1,7,13). Ancak meningeal karsinomatosis ve sorkoidosis gibi değişik patolojilerde de düşük BOS glukoz seviyesi ortaya çıkabilir(15).

C. İleri mikrobiyolojik ve serolojik yöntemler

a) Counter-immunelektroforez (CIE): Spesifitesi bakterinin türüne göre % 80'den daha yüksektir. *S.pneumoniae*, *H.influenzae* tip b, grup B streptokoklar ve *N.meningitidis*'in erken tanısında yardımcı olabilir. Nonimmunolojik hızlı bir tanı yöntemidir(12). Erken tanıda Gram boyamadan biraz daha üstündür. Fakat özellikle Gram boyaması negatif olan tedavi edilmiş bakteriyel menenjitlerin tanısında faydalı olabilir(15), fakat yalancı negatiflik oranı fazladır(16).

b) Lateks aglütinasyon ve koaglütinasyon testleri: Lateks aglütinasyon ve koaglütinasyon testleri bakteriyel menenjitlerin tanısında kullanılan spesifik testlerdir(27). Lateks aglütinasyon testleri kapsüllü mikroorganizmaların hızlı tanı için yardımcı olabilir(2,15,27). Lateks aglütinasyonuna göre koaglütinasyon miyarlamanın hazırlanması daha kolay ve daha stabildir(3). CIE'den daha hızlı uygulanabilir ve daha sensitifdir. Lateks aglütinasyon testi *H.influenzae*'nın sebep olduğu menenjitlerin tanısında % 95 sensitivite ve % 99 spesifite ile oldukça değerlidir. Bu oranlar meningokok ve pnömokok menenjitlerinde biraz düşüktür. Lateks aglütinasyon testlerinde nonspesifik ve çapraz reaksiyonlar bir sorun olarak ortaya çıkabilir, testten önce numunenin sıcak su banyosunda tutulması her zaman olmamakla birlikte faydalı olabilir(2). Koaglütinasyon testi ise kültür ile pozitif *H.influenzae*, *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis* (A ve C grubu) olgularında sırasıyla % 83, % 77 ve % 93 oranlarında pozitif olarak bulunmuştur(17), ancak her ikisinde de bu oranlar değişik çalışmalarda farklılıklar göstermektedir(5,8,9,12). Kullanılan kitin markası ve içeriğine göre sensitivite ve spesifitelerinin değişebilmesi bunun önemli bir sebebi olabilir(2,3,8).

c) C-reaktif protein: Bakteriyel ve nonbakteriyel menenjit ayrimını sağlayan C-reaktif protein % 100 spesifite ve % 98 sensitivite ile belki de en iyi nonspesifik indikatördür(6,17). BOS'da C-reaktif protein, bakteriyel menenjitlerin başlangıcında 40-400 mg/l arasında bulunabilir ve tedavi ile bu konsantrasyon azalır(4). Bu nedenle tanı ve tedavinin izlenmesinde C-reaktif protein önemli bir parametre olabilir(4). Orta derecede yükselmesine rağmen tüberküloz menenjit tanısında da faydalı olabilir(6).

d) BOS limulus lizat deneyi: Endotoksin oluşturan Gram negatif bakterilerden kaynaklanır. Bakteriyel menenjitleri gösterir ve hızlı tanıya yardımcı olabilir(10,26), ancak negatif olması menenjit olmadığını göstermez.

e) Çini mürekkebi ile boyama: Kriptokokkal menenjit ayrimda kullanılır(10), ancak kriptokokkal antijen testi bugün daha hassas (% 80-90) ve geçerlidir(24). Özellikle kronik menenjitlerde ve immunostüpresa hastalarda araştırılmalıdır(16).

f) EZN ile boyama: Tüberküloz menenjit olasılığında BOS sedimentinden EZN ile boyama tanıya yardımcı olabilir(10). Olguların % 25'inde pozitiftir(24).

g) Kan kültürü: Ateşli hastalardan rutin olarak yapılmalıdır ve sıkılıkla bakteriyel menenjitte pozitiftir. *H.influenzae* tip b menenjitinde pozitiflik % 50-90, *S.pneumoniae* menenjitinde % 80 ve *N.meningitidis* menenjitinde % 90 civarındadır(25).

h) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Menenjitlerde etkeni göstermek için kullanılabilir(27). Ayrıca diğer serolojik testlerden çok daha sensitivdir(23).

i) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Hızlı ve erken tanıya yardımcı bir yöntemdir. Uygun primerler seçildiğinde sensitivite ve spesifitesi çok yüksektir. Kültürler negatif olsa bile PCR ile hızlı pozitif sonuçlar almak mümkündür(11).

Ideal olarak 1 ml BOS +4°C'de steril olarak daha sonraki çalışmalar için saklanmalıdır. Eğer ilk çalışmalar etkeni gösterememişse, ikinci bir BOS inclemesi yapılmalıdır. İkinci çalışma için daha çok BOS alınmalı ve ilaveten aşağıda yazılı çalışmalar da yapılmalıdır(15).

- Seri halinde hücre sayımı ve biyokimyasal inceleme.
- Çini mürekkebi boyası ve kriptokokkal antijen testi.
- Mikrobakteriyel çalışmalar (5-10 ml BOS gereklidir).

- d) Fungal kültürler (5-10 ml BOS gereklidir).
- e) Direkt preparatlar (tuzlu su veya potasyum hidroksit ile).
- f) Sitolojik çalışmalar (Meningeal karsinomatosis düşünülmeli).
- g) Viral kültürler (BOS, dişki ve nazofarinksden alınan materyal ile).

D. Diğer laboratuvar testleri

- a) **Pandy testi:** Globulin reaksiyonunu ölçer. Bakteriyel menenjitlerde pozitif ve tüberküloz menenjitte kuvvetli pozitiftir.
- b) **Monospot test:** Aseptik menenjit düşünülen olgularda periferal lenfositosis varsa tanıda yardımcı olabilir. İnfeksiyöz mononükleoz mevcuttur ya da aseptik menenjitin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmıştır.
- c) **Laktik asit:** Bazen viral (aseptik) ve bakteriyel menenjitin ayrimında kullanılabilir. Bakteriyel menenjitte sıkılıkla yüksek ($>35 \text{ mg/dl}$) seviyelerdedir(15,16). Fakat yalancı pozitiflik fazlaca olduğu için güvenilir değildir.
- d) **Laktat dehidrogenaz (LDH):** Bakteriyel menenjitlerde BOS LDH düzeyi ve BOS/serum LDH oranı artmıştır(1,13). Aseptik menenjitlerde normal düzeylerdedir. Bununla beraber diğer birçok durumda da BOS LDH düzeyi artmış olduğundan tanıdaki değeri açık değildir(15). Ancak viral ve bakteriyel menenjit ayrimında önemli bir parametre olabilir(13).
- e) **Karanlık saha mikroskopisi:** Leptospiralın tanısında önem taşır(16).
- f) **Sitolojik inceleme:** Özellikle bilinen bir tümör ya da kaynağı bilinmeyen bir menenjitin araştırılması için kullanılabilir.
- g) **Diğer testler:** Nitroblue tetrazolium ve glutamik oksaloasetik transaminaz testleri gibi bakteriyel menenjit tanısının ayrimında kullanılan pek çok nonspesifik test vardır. Ancak bu testlerin değişik oranlarda spesifi ve sensitiviteleri düşüktür(17). Bakteriyel menenjitlerde BOS gammaglutamil transferaz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyleri ve BOS/serum oranlarında anlamlı bir değişiklik yoktur(1). Adenozin deaminaz düzeyi tüberküloz menenjit tanısında faydalı olabilir(18). *H.influenzae* menenjitlerinde diğerlerinden farklı olarak süksinik asit yükselmiştir(25). Özellikle TNF- α olmak üzere IL-1 β ve IL-6'nın BOS düzeyleri bakteriyel menenjitlerde yükselir(20-22).

Özel durumlarda testler

Başlangıçta yetersiz olarak tedavi edilmiş bakteriyel menenjitlerin tanısında problemler olabilir. Özellikle menenjitli çocukların % 30-50'si daha önceden yetersiz antibiyotik tedavisi almıştır. Antibiyotikler nonmenenjitik dozlarda tüm BOS bulgularını etkilemezler, ancak bazı bulgular değişimdir. Glukoz seviyesi genellikle değişmez, Gram boyamanın % 15 ve bakteriyel kültürün % 25 civarında pozitiflik oranı azalır, ayrıca mikroorganizmaların Gram boyanma özellikleri de değişimdir. Örneğin *S.pneumoniae* Gram negatif boyanarak *N.meningitidis* sámabilir. Bu durumlarda CIE, lateks agglutinasyon, LDH, laktik asit saptama ve benzeri testler tamiya yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Adam B, Leblebicioğlu H, Kalaycı A, Günaydın M, Özdemir H, Çetinkaya F: Akut bakteriyel ve tüberküloz menenjitin erken ayriçi tanısında beyin omurilik sıvısı, glukoz ve enzim düzeyleri ile bunların BOS/serum oranlarının klinik önemi, *Yeni Tip Derg* 10(6):7 (1993).
- 2- Ayaşlıoğlu E, Sözen TH, Özkan Ş: Bakteriyel menenjitli olguların beyin omurilik sıvısı örneklerinde lateks agglutinasyon yöntemi ile bakteriyel antijenlerin belirlenmesi, *Mikrobiyol Bult* 27:20(1993).
- 3- Ayaşlıoğlu E, Sözen TH, Özkan Ş: Beyin omurilik sıvısındaki bakteriyel antijenlerin belirlenmesinde lateks agglutinasyon ve koagglutinasyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bult* 27:185(1993).
- 4- Ayaz C, Gül K, Hoçoğlu S, Arıtürk S: Menenjit olgularında C-reaktif protein değerlerinin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 6:179 (1992).
- 5- Burans JP, Tayeb ME, Abu-Elyazed R, Woody JN: Comparison of latex agglutination with established bacteriological tests for diagnosis of cerebrospinal meningitis, *Lancet* 2:158 (1989).

- 6- De-Ber FC, Kirsten GF, Gie RP, Beyers N, Strachan AF: Value of C-reactive protein measurement in tuberculous, bacterial, and viral meningitis, *Arch Dis Childhood* 59:653 (1984).
- 7- Donald PR, Malan C, Walt A: Simultaneous determination of cerebrospinal fluid glucose and blood glucose concentrations in the diagnosis of bacterial meningitis, *J Pediatr* 103:413 (1983).
- 8- Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME: Diagnosis of bacterial meningitis, *Lancet* 2:1039 (1989).
- 9- Gray LD, Fedorko DP: Laboratory diagnosis of bacterial meningitis, *Clin Microbiol Rev* 5:130 (1992).
- 10- Greenlee JE: Approach to diagnosis of meningitis. Cerebrospinal fluid evaluation, *Infect Dis Clin North Am* 4:583 (1990).
- 11- Kristiansen BE, Ask E, Jenkins A, Fermer C, Radstrom P, Skold O: Rapid diagnosis of meningococcal meningitis by polymerase chain reaction, *Lancet* 337:1568 (1991).
- 12- Kumandaş S, Gündüz Z, Kurtoğlu S, Üzüm K, Sümerkan B: Bakteriyel menenjit etkenlerinin erken tanısında lateks aglutinasyon testinin duyarlılığı, *İnfeksiyon Derg* 6:183(1992).
- 13- Landaas S, Lippe B: Chemical analyses for early differential diagnosis between bacterial and viral meningitis, *Scand J Clin Lab Invest* 45:525 (1985).
- 14- Martinez E, Marcos A: Acute bacterial meningitis in adults, *New Engl J Med* 328:1712 (1993).
- 15- Mattison HR, Roberts NJ: Central nervous system infections, "Reese RE, Beits RF (eds): *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.108, Little, Brown and Co, New York (1991).
- 16- McGee ZA, Baringer JR: Acute meningitis, "Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.741, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 17- Oversturf GD: Bacterial meningitis, "Hoeprich MD, Jordan MC (eds): *Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında, s.1114,J.B.Lippincott Co, Philadelphia (1989).
- 18- Pettersson T, Klockars M, Weber TH, Somer H: Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination, *Scand J Infect Dis* 23:97 (1991).
- 19- Powers WJ: Cerebrospinal fluid lymphocytosis in acute bacterial meningitis, *Am J Med* 79:216 (1985).
- 20- Roos KL: Management of bacterial meningitis in children and adults, *Seminars in Neurology* 12:155 (1992).
- 21- Rusconi F, Parizzi F, Garlaschi L, Assael BM, Sironi M, Ghezzi P, Mantovani A: Interleukin 6 activity in infants and children with bacterial meningitis, *Pediatr Infect Dis J* 10:117 (1991).
- 22- Saez-Llorenz X, Ramillo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr: Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications, *J Pediatr* 11:671 (1990).
- 23- Sippel JE, Girgis NI, Kilpatrick ME, Farid Z: Laboratory diagnosis of bacterial meningitis, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85:6 (1991).
- 24- Stratton CW: The laboratory diagnosis of meningitis, *Infect Dis Newslett* 10(2):12(1991).
- 25- Swartz M: Acute bacterial meningitis, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 1.baskı" kitabında s.1160, WB Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 26- Washington JA: Bacteria, fungi, and parasites, "Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3.baskı" kitabında s.160, Churchill Livingstone, New York (1990).
- 27- Yalçın I: Bakteriyel menenjitlerde klinik bulgular ve tanı yöntemleri, *Klinik Derg* 1:12 (1988).