

Menenjitlerde Serum ve Beyin-Omurilik Sıvısında C-Reaktif Protein ve İnterlökin-6 Düzeyi

Gülner Uysal¹, Necla Tülek², Gülten Yüksel³, Selçuk Yüksel³

Özet: Bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırıcı tanısında serum ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) ölçümünün önemi araştırıldı. Çalışmaya bakteriyel menenjitli 27, kabakulağa bağlı viral menenjitli 20 çocuk olgu alındı. Serum CRP değerleri bakteriyel menenjitli olguların %100'ünde, viral menenjitli olguların %10'unda pozitif. Serum IL-6 düzeyleri ise bakteriyel menenjitli olguların % 59'unda pozitif, viral menenjitli olguların hepsinde negatif idi. BOS CRP düzeyleri bakteriyel menenjitli olguların %26'sında pozitif, viral menenjitli olguların hepsinde negatif bulundu. BOS IL-6 ise gruplara göre sırasıyla %93 ve %30 oranında pozitif saptandı. Sonuç olarak, serum ve BOS'ta CRP ve IL-6 ölçümünün, bakteriyel ve viral menenjit ayırımında çok yardımcı testler olduğu saptandı. Hatta, tek başına CRP ölçümünün bile pratik, uygulaması kolay, güvenilir ve ekonomik bir test olduğu düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Viral menenjit, bakteriyel menenjit, CRP, IL-6.

Summary: Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein and interleukin-6 levels in meningitis. Utility of serum and cerebrospinal fluid (CSF) C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels in differentiation of bacterial and viral meningitis was evaluated. Twenty-seven children with bacterial and twenty children with viral meningitis due to mumps virus were included in the study. Serum CRP values were positive in 100% of bacterial meningitis patients and 10% of viral meningitis patients. Serum IL-6 levels were positive in 59% of patients with bacterial meningitis. None of the patients with viral meningitis had positive levels of IL-6. CRP values in CSF were positive in 26% of bacterial meningitis patients and negative in all of the viral meningitis patients. CSF IL-6 values were positive in 93% and 30% of the groups, respectively. In conclusion, it was thought that the measurement of serum and CSF CRP and IL-6 levels were very helpful tests for differential diagnosis of bacterial and viral meningitis. Moreover, the measurement of CRP alone was found out as an easy, practical, reliable and economic test.

Key Words: Viral meningitis, bacterial meningitis, CRP, IL-6.

Giriş

Bakteriyel menenjitlere bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve etkin antibiyotik tedavisi gereklidir. Benzer yakınmalarla seyreden viral menenjitlerde ise semptomatik tedavi yeterli olmaktadır. Bu iki hastalık arasında ayırıcı tanının hızla yapılması, tedavi yaklaşımı, prognoz, hospitalizasyon süresi ve maliyet açısından büyük önem taşımaktadır. C-reaktif protein (CRP), inflamatuvar olaylarda tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) salınımından sonra karaciğerde sentezlenen pozitif bir akut faz proteindir. Özellikle IL-6'nın CRP'nin en etkin stimülatörü olduğu düşünülmektedir. CRP ölçümü, infeksiyonun şiddetini belirlemede, viral hastalıkları bakteriyel olanlardan ayırmada, antimikrobiyal tedavinin etkinliğini izlemede ve komplikasyonları saptamada yararlıdır (1-5). Bakteriyel ve viral menenjit ayırımında da serum CRP ölçümünün değerine ilişkin çalışmalar vardır (1,6-8). Ancak beyin-omurilik sıvısında (BOS) CRP

ölçümüne ilişkin çalışmalar az sayıdadır ve sonuçlar sonuçsuzdur (1,8,9).

Bu çalışmada bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırımında serum ve BOS CRP düzeylerinin ve CRP'nin en etkin stimülatörlerinden olan IL-6 ölçümünün yeri araştırılmıştır.

Yöntemler

Hastalar: Ekim 1995-Eylül 1996 tarihleri arasında SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde akut bakteriyel menenjit tanısı ile izlenen 27 olgu ile kabakulağa bağlı viral menenjit tanısı ile izlenen 20 olgu çalışmaya alındı. Bakteriyel menenjit tanısı öykü ve fizik muayene bulguları ile menenjit düşündürülen yapılan lomber ponksiyonda (LP) BOS'ta nötrofillerin ağır bastığı $\geq 50/\text{mm}^3$ bir hücre artışı saptanması ve kan kültürü, BOS kültürü ya da BOS'ta lateks aglütinasyon yöntemi ile bakteriyel etken saptanmasıyla konuldu. Kabakulak menenjit tanısı ise hastanın hastaneye yatış sırasında ya da bir hafta öncesinde kabakulak tanısı alması ve BOS'ta lenfositlerin ağır bastığı $\geq 50/\text{mm}^3$ bir hücre artışı saptanması, ancak bakteriyel etken izole edilememesi ile konuldu. Kabakulak menenjit tanısı alan hastalarda kanda ELISA ile kabakulak virusuna karşı IgM antikor pozitifliği arandı ve tümünde pozitif saptandı.

(1) SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Servisi, Ankara

(2) SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji Servisi, Ankara

(3) SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi, Ankara

Tablo 1. Bakteriyel ve Viral Menenjitli Olgularda Laboratuvar Bulguları

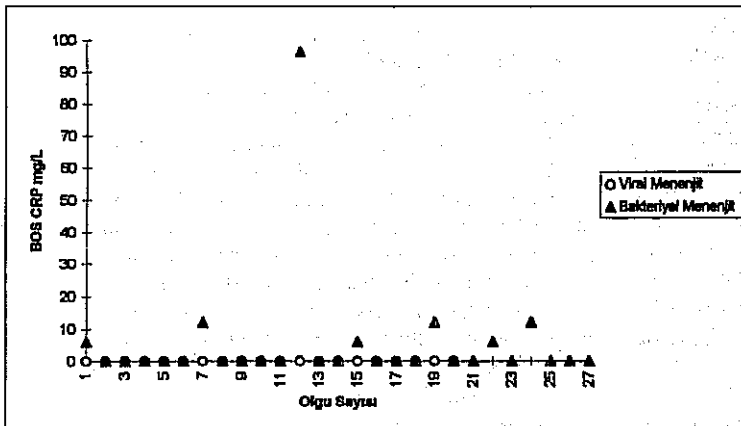
	Bakteriyel Menenjit	Viral Menenjit
BOS lökosit ($/mm^3$)		
≥1000	24 olgu	2 olgu
<1000	3 olgu	18 olgu
BOS proteini (mg/dl) (ort.±SD) (min.-mak.)	241.7±178.2 (17-712)	51.0±23.9 (17-112)
BOS glikozu (mg/dl) (ort.±SD) (min.-mak.)	25.3±24.9 (3-79)	48.6±12.5 (29-72)
Serum CRP (mg/dl) (ort.±SD) (min.-mak.)	82.7±23.4 (24-96)	0.6±1.8 (0-6)
BOS CRP (mg/dl) (ort.±SD) (min.-mak.)	5.6±18.5 (0-12)	0.0±0.0 (0-0)
Serum IL-6 (pg/ml) (ort.±SD) (min.-mak.)	229.4±179.3 (2-400)	12.7±23.1 (3-100)
BOS IL-6 (pg/ml) (ort.±SD) (min.-mak.)	335.4±92.7 (65-400)	135.7±142.2 (3-400)

Tablo 2. Bakteriyel ve Viral Menenjitli Olgularda Serum ve BOS CRP ve IL-6 Pozitiflikleri

	Bakteriyel Menenjit		Viral Menenjit	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Serum CRP ≥ 6 mg/lt	27	(100)	2	(10)
BOS CRP ≥ 6 mg/lt	7	(26)	0	-
Serum IL-6 ≥ 150 pg/ml	16	(59)	0	-
BOS IL-6 ≥ 150 pg/ml	25	(93)	6	(30)

Bakteriyel menenjitli olgulara seftriksone ve steroid tedavisi ile semptomatik tedavi uygulandı. Gerekli olgularda kültür sonuçlarına göre antibiyotik düzenlemesi yapıldı. Kabakulak menenjitli olgulara ise semptomatik tedavi uygulandı.

Metodlar: Tüm olgularda kan beyaz küre (BK) sayımı, periferik kan yayması, elektrolit, kan şekeri ölçümleri, BOS'ta hücre sayımı, protein ve şeker düzeyi, BOS yaymasının Gram ve Giemsa boyaması, BOS ve kan kültür incelemeleri rutin metodlara göre yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan hastaneye yattıkları gün kan ve BOS örnekleri alındı. Kan örnekleri santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Serum ve BOS örnekleri çalışma gününe dek -70°C'de saklandı.



Şekil 1. Bakteriyel ve viral menenjit olgularında BOS CRP değerleri.

CRP Ölçümü: Serum ve BOS örneklerinde lateks aglütinasyon testi ile RapiTex® (Behring, Almanya) kullanılarak semikantitatif olarak çalışıldı. Serum ve BOS örneklerinin izotonik sodyum klorür ile seri dilüsyonları hazırlandı ve CRP reaktifi ile test edildi. Dilüsyon yapılmadan elde edilen aglütinasyon, CRP değerinin ≥ 6 mg/lt olduğunu göstermekteydi. Aglütinasyon görülen dilüsyonlara göre CRP konsantrasyonları ise 1/2 dilüsyon ≥ 12 mg/lt, 1/4 dilüsyon ≥ 24 mg/lt, 1/8 dilüsyon ≥ 48 mg/lt ve 1/16 dilüsyon ≥ 96 mg/lt olarak değerlendirildi.

IL-6 Ölçümü: Serum ve BOS örneklerinde IL-6 ölçümü enzim immünoessey tekniği ile ve "EH2-IL-6 Precoated Plate, Part 9400, Lot 001776, 1996" numaralı (Endogen, ABD) test kiti kullanılarak yapıldı. Kit kataloğunda anlatılan yöntem uygun şekilde çalışıldı. Sonuçlar 450 nm'de ELISA okuyucu cihaz ile okundu. Kittedeki standard sonuçlara göre grafik çizilip, hasta değerleri pg/ml olarak hesaplandı. Kit standartlarına göre 149 pg/ml ve altındaki değerler negatif, üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Çalışma: Windows ile uyumlu SPSS 5.0.1 programı kullanılarak

bakteriyel ve viral menenjit grupları arasında verilerin karşılaştırılmasında t testi ve Mann Whitney U testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

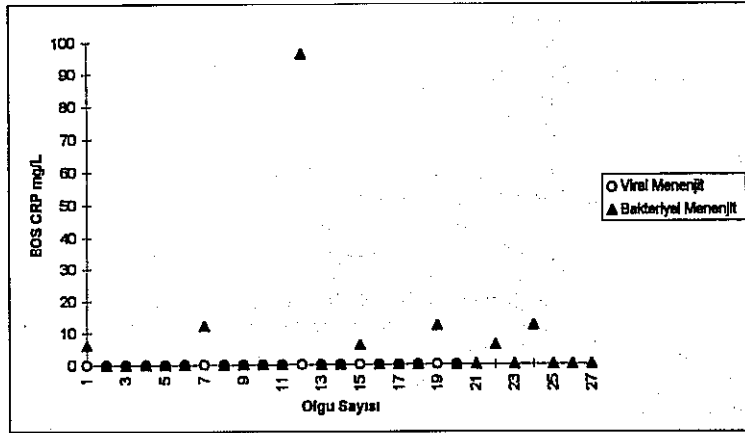
Çalışmaya bakteriyel menenjitli 27 ve kabakulağa bağlı viral menenjitli olan 20 olgu alındı. Bakteriyel menenjitli olguların 15'i (%55) erkek, 12'si (%45) kız idi. Kabakulak menenjitli olguların ise 15'i (%75) erkek ve 5'i (%25) kız idi. Yaş ortalamaları bakteriyel menenjitte 3.5 ± 4.0 yıl (ortalama±SD), kabakulak menenjitinde 7.0 ± 2.1 yıl (ortalama±SD) idi.

Bakteriyel menenjitli olguların 12'sinde (%45) etken *Streptococcus pneumoniae*, 10'unda (%37) *Neisseria meningitidis* ve 4'ünde (%15) *Haemophilus influenzae* idi. Hidrosefali nedeni ile daha önceden şant takılmış bir olguda (%4) ise C grubu streptokok izole edildi.

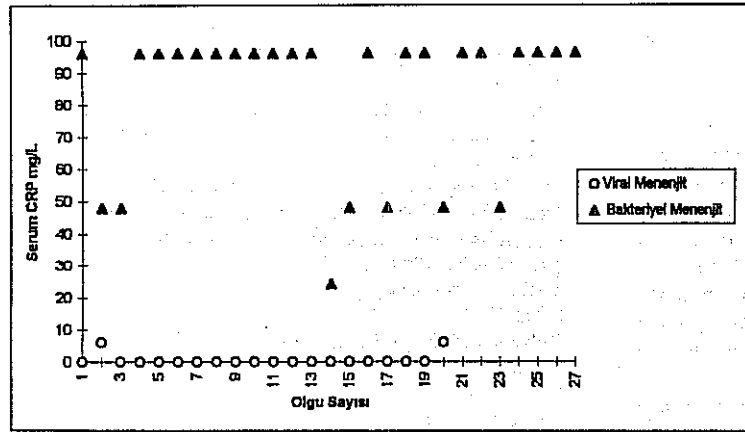
Serum CRP düzeyi bakteriyel menenjitli olguların hepsinde (%100) pozitif olarak saptandı. Kabakulak menenjitli olguların ise 2'sinde (%10) pozitif. Bakteriyel ve kabakulak virusuna bağlı menenjit grupları arasında serum CRP düzeyleri açısından fark anlamlı bulundu ($p < 0.0001$).

BOS'ta ise CRP, bakteriyel menenjitli olguların 7'sinde (%26) pozitif iken viral menenjitli olguların hepsinde negatifti. İki grup arasında BOS CRP düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p = 0.008$).

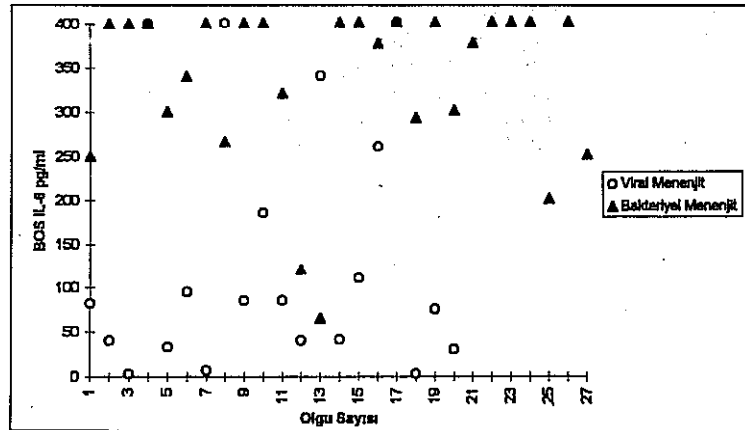
Serum IL-6 düzeyleri bakteriyel menenjitli olguların 16'sında (%59) pozitif iken, kabakulak



Şekil 1. Bakteriye ve viral menenjitte BOS CRP değerleri.



Şekil 2. Bakteriye ve viral menenjitte serum CRP değerleri.



Şekil 3. Bakteriye ve viral menenjitte BOS IL-6 değerleri.

menenjitli olguların hepsinde negatifti. İki grup arasında serum IL-6 düzeyleri anlamlı şekilde farklılık gösteriyordu ($p=0.0007$).

BOS'ta ise IL-6 düzeyleri bakteriyel menenjitli olguların 25'inde (%93), kabakulak menenjitli olguların 6'sında (%30) pozitif ve aradaki fark anlamlıydı ($p=0.0001$). BOS IL-6 düzeyi negatif olan bakteriyel menenjitli iki olgudan birinde BOS CRP pozitif iken diğesinde negatifti.

Her iki gruptaki serum ve BOS CRP ve IL-6 düzeyleri Şekil 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir. Tablo 1'de olguların laboratuvar bulguları, Tablo 2'de ise kan ve BOS'ta CRP ve IL-6 pozitiflikleri görülmektedir.

Bakteriyel menenjitli 27 olgudan 5'i kaybedildi. Ölen hastaların serum ve BOS CRP ve IL-6 düzeyleri ile iyileşen hastaların düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Kabakulak menenjitli olgular arasında ölen olmadı. Bakteriye menenjitli grupta 1 olguda subdural epanşman, 1 olguda subdural ampiyem, 1 olguda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu, 2 olguda fasyal paralizi olmak üzere çeşitli komplikasyonlar gelişti. Bu olguların serum ve BOS CRP ve IL-6 düzeyleri komplikasyon gelişmeyen olgularinkinden farklı değildi ($p>0.05$). Kabakulak menenjitli olgular arasında komplikasyon gelişen olmadı.

İrdeleme

Akut bakteriyel menenjitli olguların % 97-100'ünde serum CRP değerlerinin pozitif olduğu bildirilmektedir (1,6,8). Ancak bu oranı altı yaş altı çocuklarda ve semptomların kısıtlı olmasına bağlı olarak daha düşük bulan çalışmalar da vardır (7). Çalışmamızda bakteriyel menenjitli olguların yaş ortalaması 3.5 yıl olmasına rağmen olguların hepsinde serum CRP değerleri yüksek derecede pozitif bulunmuştur. Kabakulağa bağlı viral menenjitli olguların ise sadece % 10'unda ve düşük düzeylerde pozitiflik saptanmıştır.

Bakteriyel menenjitlerde BOS'ta CRP düzeylerini araştıran çalışmalarda ise sonuçlar çelişkilidir ve BOS CRP pozitifliği % 18-100 arasında bildirilmektedir (1,8,9). Çalışmamızda bakteriyel menenjit olgularının % 26'sında BOS'ta CRP pozitif bulunurken, viral menenjitli olguların hepsinde negatif bulunmuştur.

IL-6, inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden mikrobiyal uyarılara direkt cevap olarak ve TNF- α ile IL-1 üretimine sekonder olarak salınan bir sitokindir. T hücresi aktivasyonunda, B hücrelerinin antikör sekresyonunda ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynadığı gibi hepatositlerin akut faz proteinlerini sentezlemesinde de önemli bir tetikleyicidir (4,5,10). Bakteriye menenjitlerde serumda erken dönemde saptanan CRP pozitifliğinin, muhtemelen menenjit öncesindeki bakteriyemi sırasında IL-1b ve IL-6'nun sistemik salınımı sonucu meydana geldiği düşünölmektedir (6). BOS'ta CRP pozitifliğinin ve düzeylerinin düşüklüğü ise, sistemik sitokin salınımından sonra karaciğerde CRP sentezlenmesi ve pik düzeye ulaşması için 24 saat kadar süre gerekmesine ve daha sonra BOS'ta saptanabilmesine bağlanmıştır (1,2,4). Seri BOS örnekleri alımı ile BOS'ta CRP pozitiflik oranı yükselebilir; ancak bu pratik olmadığı için çalışmamızda uygulanmamıştır. Ayrıca nefelometrik yöntemle CRP ölçümü çok daha hassas olmasına rağmen, her yerde uygulanmadığı için çalışmamızda latex aglutinasyon yöntemi yeğlenmiştir.

Viral menenjitli olgularda doku cevabında ana hücreler lenfositlerdir. CRP, lenfositlere, makrofajlara, doğal katil hücrelere ve nekrotik hücrelere selektif olarak bağlanabilmektedir. Bakteriyel menenjitlerde ise doku cevabında ana hücreler polimorfonükleer lökositlerdir ve bu hücrelerin CRP'nin bağlanabileceği yerleri bulunmamaktadır. Bu da daha fazla miktarda CRP'nin birikmesine neden olmaktadır (8).

Çalışmamızda kanda IL-6 pozitifliği bakteriyel menenjitli olguların % 59'unda pozitif saptanırken; Dulkerian ve arkadaşları (11)'nin çalışmasına benzer şekilde viral menenjitli olguların hepsinde negatif bulunmuştur. Endotoksin injeksiyonundan 2-4 saat sonra pik plazma IL-6 düzeylerinin saptandığı ve IL-6'nın birkaç saat ile birkaç gün zarfında saptanabilir düzeylerde kaldığı bildirilmektedir (2,5). Bakteriyel menenjitli olgularımızın % 40'ında kanda IL-6'nın negatif bulunması, bu olgularda kan örneği alma zamanının, IL-6 düzeyinin azalmış olduğu döneme rastladığını düşündürmüştür.

Menenjitte BOS IL-6 düzeylerini araştıran az sayıda çalışma vardır. BOS IL-6 pozitifliği bakteriyel menenjitlerde % 98-100 olarak viral menenjitlerde ise % 41 olarak bildirilmektedir (11,12). Çalışmamızda da bu oranlar sırası ile % 93 ve % 30'dur. Bakteriyel menenjitlerin patofizyolojisinde IL-6'nın yeri iyi bilinmektedir (11-14). Viral menenjitlerde ise inflamatuvar mediyatörler ve patojenik mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda lenfositler koryomenenjit virusu veya veziküler stomatit virusu ile infekte olan farelerde BOS'ta IL-6 üretildiği gösterilmiştir (14). Viral hastalıkların seyri sırasında gliyal hücreler, T hücreleri ve monositler tarafından üretilen IL-6'nın, B lenfositlerinin yüksek düzeylerde antiviral antikor yapımı için matürasyonlarını güçlendirici rol oynadığı düşünülmektedir (14).

Sonuç olarak, çalışmamızda serum ve BOS CRP ve IL-6 ölçümlerinin bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırımında önemli testler oldukları saptanmıştır. Hatta, tek başına CRP ölçümlerinin bile uygulaması kolay, güvenilir, hızlı sonuç veren ve ekonomik bir test olarak bakteriyel ve viral menenjitlerin ayırımında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in

2. Saez-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:83-7
3. Marzouk O, Bestwick K, Thomson APJ, Sills JA, Hart CA. Variation in serum C-reactive protein across the clinical spectrum of meningococcal disease. *Acta Paediatr* 1993; 82:729-33
4. Heney D, Lewis JJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febril neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165:886-90
5. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215:356-62
6. Roine I, Fonca LM, Cofre J, Ledermann W, Peltola H. Serum C-reactive protein vs. tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta of the cerebrospinal fluid in diagnosis of bacterial meningitis with low cerebrospinal fluid cell count. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:1057-8
7. Hansson LO, Axelsson G, Linne T, Aurelius E, Lindquist L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 625-30
8. Pemde HK, Harish K, Thawrani YP, Shrivastava S, Belapurkar KM. C-reactive protein in childhood meningitides. *Indian J Pediatr* 1996; 63:73-7
9. John M, Raj IS, Macaden R, Raghuvver TS, Yeswanth M, Meundi DM. Cerebrospinal fluid C-reactive protein measurement. A bedside test in the rapid diagnosis of bacterial meningitis. *J Trop Pediatr* 1990; 36:213-7
10. van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990; 8:253-78
11. Dulkerian JS, Kilpatrick L, Costarino AT, McCawley L, Fein J. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995; 126:872-6
12. Waage A, Halstensen A, Shalaby R, Brandtz P, Kierulf P, Espevik T. Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1, and interleukin-6 in meningococcal meningitis. *J Exp Med* 1989; 170:1859-67
13. Quagliariello V, Scheld M. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med* 1992; 327:864-72
14. Frei K, Nadal D, Fontana A. Intracerebral synthesis of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infectious meningitis. *Ann NY Acad Sci* 1990; 594:326-35