

ÇOCUKLUK ÇAĞI PÜRÜLAN MENENJİTLERİNİN TANISINDA LATEKS BAKTERİ AGLUTİNASYON TESTLERİNİN DEĞERİ

THE VALUE OF BACTERIAL LATEX AGGLUTINATION TESTS IN THE DIAGNOSIS OF PURULENT MENINGITIS IN CHILDHOOD

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU, Nilgün KÖKSAL*, Mehmet OKAN*
Beyza ENER**, İlker ERCAN***, Solmaz ÇELEBİ**

ÖZET: Menenjitli hastalarda hızlı tanı için geliştirilen lateks bakteri aglütinasyon (LBA) testinin duyarlılık, özgüllük ve güvenilirliğinin araştırılması amacıyla, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğine 3 yıllık bir sürede yatan 40 pürülan menenjit (PM), 58 aseptik menenjit (AsM) ve 4 tüberküloz menenjit (TBM) olgusu çalışmaya alındı. Olguların %61'i erkek, %39'u kız olup yaşları 1 ay-13 yıl arasındaydı. Tüm olguların ilk beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendirmesinde, LBA testi de (Wellcogen, Wellcome) çalışıldı ve pozitif olan olgularda 48. saatte LBA testi yinelendi. PM'li olguların %52.5'inde (21/40) LBA pozitif bulundu. Kırk PM olgusunun 14'ünde (%35) kültürde üreme saptandı ve bunların 8'inde LBA pozitif, 6'sında negatif idi. Hem kültür hem LBA pozitif 8 olgunun 5'inde LBA sonuçları kültürde üreyen etken ile uyumluydu. LBA pozitif olguların %43 ünde 48. saat kontrol BOS' unda da LBA pozitif bulundu. Buna karşın, AsM'li olguların 6'sında (%10) ve TBM'li olguların 2'sinde (%50) LBA yalancı pozitif sonuç verdi ve bunların 48. saat BOS incelemesinde LBA negatif idi. PM'li hastalarda kültüre göre LBA'nın duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %57, %50, %38 ve %68 olarak belirlendi. LBA'nın maliyetinin, Gram boyama dahil rutin BOS biyokimyasal testlerinin maliyetine benzer, ancak kültürden (BACTEC) ucuz olduğu hesaplandı. Sonuç olarak, LBA testinin duyarlılık ve özgüllüğünün beklenenden düşük olması nedeniyle sadece kültür yapılmasının mümkün olamadığı seçici olgularda kullanılımasının uygun olacağı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Menenjit, lateks aglütinasyon, hızlı tanı.

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

SUMMARY: In this study, the sensitivity, specificity and usefulness of bacterial latex agglutination tests which developed for the rapid diagnosis of purulent meningitis were evaluated. Forty patients with purulent meningitis (PM), 58 patients with aseptic meningitis (AsM) and 4 patients with tuberculous meningitis (TBM) who admitted to Uludağ University Pediatric Hospital in a three years period, were included to the study. The ages were between 1 months to 13 years old, and 61% of them were male while 39% were female. In addition to conventional microbiological and biochemical examination of cerebrospinal fluid (CSF), bacterial latex agglutination (BLA) tests were performed on admission and repeated 48 hours later for positive samples. In 52.5% (21/40) of PM cases BLA test were positive. Fourteen of 40 (35%) PM patients, bacterial growth were detected in culture. Of 8 patients who were positive for both culture and BLA test, only five were in agreement with culture results. Forty-three percent of BLA positive children were found still positive on the second day of admission. For the patients with AsM and TBM, false positivity rates of BLA test were 10% (6/58) and 50% (2/4) respectively, and CSF samples collected after 48 hours of admission were found negative in all of them. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of BLA test were detected as 57%, 50%, 38%, and 68% respectively, when culture was accepted gold standard. The expense for a CSF-BLA panel was estimated approximately 15 U.S. Dollars, which is similar to total fee of routine CSF tests but cheaper than culture and antibiotic sensitivity tests. In conclusion, as the sensitivity and specificity of BLA test is lower than expected, it may be only used in laboratories where bacterial cultures are not available.

Key words: Meningitis, latex agglutination, rapid diagnosis.

GİRİŞ

Menenjit şüpheli bir çocuk hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz varsa, kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları belli oluncaya kadar ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. Kültür dışındaki hiçbir yöntem seçilecek antibiyotik tipi hakkında fikir veremez. Ancak bazı durumlarda kültürde üreme olmayabilir. Eğer bölgesel popülasyondaki bakterilerin direnç durumları biliniyorsa, lateks bakteri aglutinasyonu (LBA) gibi hızlı bir test ile belirlenen bakteri tipi, kültür sonucu çıkıncaya kadar antibiyotik seçimi hakkında fikir verebilir. Bu testler hızlı tanı ve tedaviye erken başlama gibi avantajları nedeniyle önerilmektedir. Özellikle daha önceden antibiyotik almış veya immünsüpresyonu olan olgularda Gram boyama veya standart bakteri kültürlerinden daha duyarlı olabileceği öne sürülmüştür^{1,2}. LBA testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri, literatürdeki çeşitli çalışmalarda BOS için farklı patojenlere göre değişebilmekle beraber genellikle %50 ile %100 arasında bildirilmiş, ve en fazla duyarlılık Haemophilus influenza menenjitlerinde iken en az Neisseria meningitidis menenjitlerinde şaptanmıştır³⁻⁶.

Ayrıca farklı ticari kitler arasında da duyarlılık ve yalancı pozitif değerler açısından farklılık olabileceği bildirilmiştir^{1,7,8}. Değişik çalışmalarda, menenjit şüpheli olgulardan alınan BOS örneklerinde LBA pozitiflik oranı %0.3-3 gibi düşük düzeylerde bulunmuştur^{2,9-12}. Bazı yazarlar testin önemine işaret ederken, bazıları da masraflı ve yeterince değerli olmadığından testin kullanılmasını önermemektedirler. Bu testler ile genellikle canlı veya ölü 0.02-0.05 µg düzeyindeki bakteriyel antijenlerin saptanabileceği öne sürülmektedir⁵.

LBA'nın hızlı tanıdaki rolü genel olarak kabul edilmekle birlikte, rutin kullanımı açısından duyarlılık, özgüllük, prediktif değerler ve hatta maliyeti tartışmalıdır. Dünyanın değişik bölgelerinde etken mikroorganizma suşlarının farklılıklar gösterebileceği gözönüne alınırsa bu farklılıklar mantıklı gelebilir. Ülkemizde menenjit tanısında lateks aglütinasyonunun kullanıldığı ve sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalar yok denecek kadar azdır¹³⁻¹⁵. Bu çalışmada, LBA testlerinin çocukluk çağı menenjitlerindeki değerinin prospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

UÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine 3 yıllık bir sürede menenjit tanısıyla yatırılan olgulardan; pürülan menenjit (PM) tanısı konulan 58 olgu ile bu olgularla yaş ve cinse göre eşleştirilen 58 aseptik menenjit (AsM) ve 4 tüberküloz menenjit (TBM) olgusu olmak üzere toplam 120 olgu çalışmaya alındı. Ancak, PM tanısıyla çalışmaya dahil edilen 18 olgu, eksik veri veya çeşitli nedenlerden ötürü başka hastaneye sevk edildiklerinden dolayı çalışmadan çıkarıldı ve değerlendirmeler 40 PM olgusu (toplam 102 olgu) üzerinden yapıldı. Bu dönem içinde TBM tanısı alan 4 olgu da eşleştirme yapılmadan çalışmaya dahil edildi. Hastaların 62'si (%61) erkek, 40'ı kız (%39) olup, yaşları 1 ay-13 yıl arasındaydı. PM için ortalama yaş 5.5 ± 3.4 ($X \pm SD$) yıl, AsM için 6 ± 2.5 yıl idi ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

PM tanısı; klinik, BOS değerlerinden en az üçünün varlığı (hücre $> 1500/\text{mm}^3$, polimorf nüveli lökosit (PMNL) ≥ 70 , şeker ≤ 30 mg/dl, BOS/kan şekeri ≤ 30 , protein ≥ 50 mg/dl) ve/veya Gram boyamada bakteri görülmesi ile BOS'ta bakteri üremesi sonucu konuldu. AsM tanısı ise; klinik ve epidemiyolojik (kabakulak salgını veya benzer şekilde enteroviral mevsimde yoğunlaşan olgular) bulgular ile BOS bulguları (hücre $< 500/\text{mm}^3$, %PMNL < 30 , protein ve şeker normal, Gram boyamada bakteri görülmemesi, bakteriyel kültürün negatif olması ve bazı olgularda kabakulak IgM pozitifliği) sonucu konuldu. Viral kültür yapılamadı. PM veya AsM ayrımı yapılamayan olgular çalışmaya alınmadı.

AsM'li olgulara başlangıçta antibiyotik başlansa bile 48-72. saatte kültür sonuçları öğrenildikten sonra antibiyotikleri kesildi; 2 gün izlendi ve bunlarda tekrar antibiyotik tedavisi gereksinimi doğmadı. Sadece LBA pozitif olan 6 olguda tedavi 7 güne tamamlandı.

Latex aglutinasyon testi olarak (Wellcogen, Wellcome); grup B streptokok, Haemophilus influenzae tip b, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli K1 ve Neisseriae meningitidis (grup A, C, Y, W/35)'e özgül yüzey polisakkarit antijenlerini saptamaya yönelik kitler kullanıldı. LBA testi BOS alındıktan sonraki ilk 30 dakika içinde çalışıldı. BOS örneği 1000xg devirde 5-10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra kitte mevcut reaksiyon kartları üzerine 20-25 µl Wellcogen lateks test serumu konuldu; kitte mevcut tek kullanımlık damlatıcı ile 1 damla BOS damlatıldı ve baget ile hafifçe karıştırıldı. Daha sonra kart elle 3 dakika hafifçe dairesel olarak sallandı ve 25-35 cm mesafeden çıplak gözle değerlendirildi. Çalışılan örneklerde aglutinasyon görülmesi ve kontrol reaktifinin homojen görünümde olması durumunda sonuç pozitif kabul edildi. Birden fazla bakteri ile aglutinasyon olması durumunda test tekrarlandı ve yine aglutinasyon veren örnekler pozitif kabul edildi.

Sonuçlar standart istatistiksel yöntemlerle (t-student, khi kare, McNemar bağımlı gruplarda khi kare testleri) değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışılan 40 PM olgusunun 21'inde (%52.5) LBA testi pozitif, 19'unda ise (%47.5) negatif bulunurken, AsM'li 58 hastanın 6'sında (%10.3) ve TBM'li 4 hastanın 2'sinde (%50) LBA testi pozitif idi (Tablo I).

Tablo I: Menenjit Tiplerine Göre LBA Sonuçları

	LBA +	LBA -	Toplam
PM	21 (8)*	19 (6)	40 (14)
AsM	6	52	58
TBM	2	2	4
Toplam	29 (8)	73 (6)	102 (14)

* Parantez içindeki sayılar kültürde üreyen olguları göstermektedir.

LBA pozitif PM'li hastalardan 8'inin (%38) ve negatif PM'li hastalardan 6'sının (%31.5) BOS ve/veya kan örneklerinde (2 olguda) olmak üzere toplam 14 (%35) hastadan bakteri izolasyonu yapıldı (Tablo II). LBA ve kültür pozitifliğinin saptandığı 8 hastanın 5'inde her iki yöntemle de aynı sonuçlar alınırken 3'ünde LBA ile saptanan bakteri, kültürden izole edilen ile uyumlu değildi.

Kırksekizinci saatte yapılan değerlendirmede LBA pozitif 21 olgudan 8'inin (%38) BOS'unda tekrar LBA pozitifliği saptandı (3 S.pneumoniae, 3 H. influenzae, 2 N.meningitidis). Yedinci gün yapılan BOS incelemesinde ise 3 olguda (2 S.pneumoniae, 1 N.meningitidis) LBA pozitif bulundu. Kontrol amacıyla 48. saat ve 7. günde tekrarlanan LBA testinde belirlenen pozitiflikler 2 olgu dışında (Tablo II, 2 ve 7 no'lu olgular) kültür negatif grupta saptandı.

Tablo II: BOS Kültürü Pozitif Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve LBA Sonuçları*

Hasta No.	Kültürde Üretilen Etken	LBA Sonucu		
		İlk Başvuruda	48. saat	7. gün
1	Grup B streptokok (GBS)	+ (GBS)	—	—
2	H.influenzae (Hib)	+ (Hib)	+ (Hib)	—
3	N.meningitidis (Nm)	+ (Nm)	—	—
4	N.meningitidis (Nm)	+ (Nm)	—	—
5	S.pneumoniae (Spn)	+ (Spn)	—	—
6	S.viridans	+ (Spn)	—	—
7	S.pneumoniae	+ (GBS, Hib)	+ (GBS, Hib)	—
8	S.pneumoniae	+ (GBS)	—	—
9	S.viridans	—	—	—
10	S.pneumoniae	—	—	—
11	N.meningitidis	—	—	—
12	N.meningitidis (kan kül)	—	—	—
13	S.aureus (kan kül)	—	—	—
14	Enterococcus avium	—	—	—

* 48. saatte LBA pozitif bulunan 6 olgu ve 7. gün pozitif bulunan 3 olgunun kültürü negatif idi.

Kültür esas alındığında, PM'li hastalarda LBA'nın duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo III'de görülmektedir.

Tablo III: PM'li Olgularda Kültüre Göre LBA'nın Karşılaştırılması

	Kültür +	Kültür -	Toplam
LBA +	8	13	21
LBA -	6	13	19
Toplam	14	26	40

Duyarlılık %57; Özgüllük %50 ; Pozitif prediktif değer %38; Negatif prediktif değer %68.

PM'li olgularda, her hasta için kültür ve LBA pozitifliği karşılaştırıldığında, sonuçlar birbiriyle uyumlu olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (McNemar testi, $p > 0.05$) (Tablo III).

AsM'li 58 olgunun 6'sında (%10.3) (3 S.pneumoniae, 2 H.influenzae, 1 N.meningitidis) ve TBM' li 4 olgunun 2'sinde (%50) (1 S.pneumoniae ve 1 N.meningitidis) LBA yalancı pozitif sonuç verdi. Bu olguların konvansiyonel bakteriyel kültürlerinde üreme saptanmadı ve 2. ve 7. gündeki kontrol LBA testleri negatif bulundu.

PM'li olguların 24'ü (%60) ve AsM'li olguların 23'ü (%39.6) hastanemize yatmadan önce oral antibiyotik kullanmıştı. LBA'nın pozitif veya negatifliğine bağlı olarak tedavi değişikliği yapılmadı ve hastaların geriye dönük değerlendirmesinde bu durumun tedavi

gidişini etkilemediği görüldü. AsM'li 6 LBA pozitif olguda (bu olguların 3'ü daha önce antibiyotik almıştı) antibiyotik tedavisi 7-10 güne tamamlandı.

1998 yılı Ocak ayı itibarıyla, hasta başına bir defalık çalışma maliyetleri; LBA testi için yaklaşık 3.000.000 TL (15\$), BOS kültürü (BACTEC) için yaklaşık 5.000.000 TL ve tüm BOS biyokimyası (BOS şekeri, kan şekeri, protein, hücre sayımı, Gram boyama dahil, lomber ponksiyon ve insan emeği hariç) için yaklaşık 3.000.000 TL olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, LBA testinin çocukluk çağı pürülan menenjitlerindeki tanısal değeri karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. PM'li olgularımızda BOS veya kan örneklerinin kültürlerinde bakteri izolasyon oranı %35 olarak belirlenmiştir. Bu oranın düşük olması, PM'li hastalarımızın %60'ının daha önceden oral antibiyotik kullanmalarına bağlı olabilir. Buna karşın tüm PM'li olguların %52.5'inde (21/40) ve kültürde üreme olan PM'li olguların %57.1'inde (8/14) LBA pozitif bulunmuştur. Hacettepe Çocuk Hastanesinde yapılan bir çalışmada, 59 pürülan menenjitli olgunun %50'sinde kültür pozitifliği saptanırken, LBA veya Gram boyamada pozitiflik oranı daha düşük (%13) bulunmuştur¹⁶. İstanbul Çapa Çocuk Acil Servisinde bir yıl boyunca izlenen ve klinik olarak pürülan menenjit düşünülen olguların ancak %7'sinde (2/27) kültürde üreme ve %7'sinde LBA pozitifliği saptanmıştır¹⁷. Bizim olgularımızda LBA pozitifliği bu iki çalışmadan daha yüksek saptanmış olup, sonuçlarımız yurtdışı yayınlarda bildirilenlere benzerdir^{3,18}. Ancak Bhisitkul ve arkadaşlarının¹⁹, 61 PM'li hastada yaptıkları çalışmada bulunan %87'lik LBA pozitiflik oranına göre düşüktür. Çalışmamızda, LBA pozitif ve negatif PM'li olgularda kültürde üreme açısından (%38 ve %31.5) önemli bir fark gözlenmemiştir.

Kırksekizinci saatte yapılan LBA testinde, PM'li olgularımızın %38'inde tekrar pozitiflik saptanmıştır. Ankara'da yapılan çalışmalarda, PM'li olguların hemen hepsinin 32-48 saat sonraki ikinci BOS örneklerinde tekrar pozitiflik saptandığı bildirilmektedir^{13,14}.

Hem kültür hem de LBA pozitif olan 8 PM'li hastanın 5'inde (%62.5) her iki yöntemle de aynı bakteri tipleri saptanırken, 3 hastada uyumsuz sonuç alınmıştır (Tablo II; 6, 7 ve 8 no'lu hastalar). Ancak dikkat edildiğinde, LBA testindeki bu farklılığın tür düzeyinde olduğu ve testin Streptococcus cinsi içinde yer alan türleri yanlış tanımladığı görülmektedir. Bu durumun, streptokoklar arasındaki özgül olmayan ortak antijenlerin varlığından kaynaklandığı düşünülebilir.

Yapılan çalışmalar LBA testinde benzer yalancı pozitifliklerin olabildiğini göstermektedir. Örneğin, oral yolla alınan bakteri antijenlerinin serum veya idrarda LBA pozitifliği oluşturabileceği ileri sürülmüştür^{20,21}. Bir başka çalışmada,

menenjit olmayan intrakraniyal dermoid tümörlü bir çocuğun BOS'unda yalancı *N.meningitidis* pozitifliği gösterilmiştir¹⁵. Aucher ve arkadaşları²² da, *Bacteroides fragilis* menenjit saptanan bir olgunun BOS'unda LBA ile *H.influenzae* tip b (Hib) pozitifliği belirlemişler ve bu durumun muhtemelen benzer kapsüler antijenlerden kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Samaha ve arkadaşları²³ ise, meningokoksik menenjitli bir hastanın BOS örneğini LBA ile *N. meningitidis* yönünden negatif, ancak Hib yönünden pozitif saptamışlar ve bunun aynı zamanlarda uygulanan Hib aşılmasına bağlamışlardır. Bizim hastalarımızda LBA ile kültürden tamamen farklı bir bakteri cinsi tesbit edilmemiştir.

Çalışmamızda LBA testi AsM'li ve TBM'li olguların BOS örneklerinde de çalışılmış ve sırasıyla %10.3 ve %50 oranlarında yalancı pozitif sonuç vermiştir. AsM'li hastalarımızda virus kültürü yapılması mümkün olmamıştır. Bilindiği gibi viral kültür yöntemleri pahalı, zaman alıcı ve zahmetli olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak bazı viral menenjitlerin, hücre nitelikleri ve biyokimyasal değerler açısından özellikle erken dönemde bakteriyel menenjitlerle karışabileceği düşünüldüğünde, LBA testi pratik yaklaşıma katkıda bulunabilir düşüncesindeyiz. Çalışmaya alınan TBM'li hasta sayısı ise herhangi bir yorum yapmamıza izin verecek düzeyde değildir.

LBA testi için çeşitli ticari kitler geliştirilmiştir ve bunların arasında farklılıkların olması doğaldır. Örneğin, Wellcogen ile yapılan çalışmalarda başka kitlere göre (Directigen, Bactigen) duyarlılık düzeyinin daha düşük olduğunu öne süren çalışmalar vardır^{1,7,8,10}. Ayrıca, BOS pH'sının oda ısısında bekletilmekle arttığı ve yüksek pH'larda LBA testinin pozitiflik oranının daha düşük olduğu da ileri sürülmektedir²⁴. Bazı testlerde (Directigen) BOS'un 2-8°C'de 48 saat bekletilmesinin, sonucu etkilemediği belirtilmiştir⁹. Hasta örneklerimizde LBA çalışması ilk 30 dakikada yapıldığından bu tip sorunların minimum düzeyde olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gerek PM'li olgu sayısının gerekse kültür pozitif olgu sayısının azlığı nedeniyle bakterilere göre ayrı ayrı duyarlılık ve özgüllük oranları belirlenememiştir. Ancak, PM'li hastalarda LBA'nın kültüre göre duyarlılığı %57, özgüllüğü ise %50 olarak saptanmıştır. Duyarlılık ve özgüllük değerleri değişik çalışmalarda genelde %50-100 arasında değişmekte, en yüksek değerler sırasıyla *H.influenzae* tip b, *S.pneumoniae* ve *N.meningitidis* için bildirilmektedir^{3,25,26}. Bizim olgularımızda, bütün bakteriler için toplu ele alınan duyarlılık ve özgüllük değerlerinin; literatürdeki *H.influenzae* tip b, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* ve GBS için genellikle verilen değerlerden daha düşük olduğu görülmüştür^{3-6,25,26}. Bu durum, kullanılan test kitinden kaynaklanabileceği gibi suşların gösterdiği bölgesel değişikliklere de bağlanabilir. Ayrıca, BOS hücre sayısının belli bir düzeyin üzerinde olmasının LBA'nın duyarlılığını artırdığı ve lökosit sayısının ≥ 50 olması durumunda LBA duyarlılığının %100'e ulaşabileceği öne sürülmektedir². Bizim olgularımızdan ikisinin dışında bütün PM'li hastalarda BOS hücre sayısı $\geq 150/\text{mm}^3$ idi.

PM'li olgularımızda LBA'nın pozitif prediktif değeri %38, negatif prediktif değeri %68 bulunmuştur. Değişik çalışmalarda, LBA'nın pozitif prediktif değeri %21-58 arasında bildirilmiştir ve çalışmamız ile uyumludur^{3,8,27}. İki ayrı çalışmada BOS'ta üreyen *N. meningitidis*'lerin %32-39'u LBA ile saptanabilmiştir^{16,27}. Bir başka çalışmada, 299 pürülan menenjitli çocuğun 144'ünün BOS örneğinde üreme olmuş ve kültüre göre LBA'nın ortalama duyarlılık ve özgüllüğü %93-100 arasında bulunmuştur²⁷. Ancak yazarlar tüm toplum ve tüm patojenler gözönüne alındığında gerçekçi bir tahminle LBA'nın pozitif prediktif değerini 5 yaş altında %37, 14 yaş altında %21 olarak hesaplamışlardır.

LBA testi ile genellikle kısıtlı sayıda bakteri çalışılabilmektedir. Direktigen ile yapılan bir çalışmada, bakteri izole edilen olgularda sadece 5 bakteri türü irdelendiğinde LBA'nın duyarlılığı %83 iken, menenjit etkeni olabilecek tüm patojenler gözönüne alındığında bu oran %50'ye inmiştir¹⁹. Beş bakterinin birden çalışılması durumunda bile, bunun yeterli olmayacağı ve özgül olmayan ampirik antibiyotik tedavisinin gerekli olacağı akılda tutulmalıdır. Bu nedenle pediatrie klasik-dışı patojenlerin giderek artıyor olmasının testin güvenilirliğini azaltabileceği öne sürülebilir. PM ve tüm menenjitlerde bağımlı gruplarda kültür ve LBA değerlendirildiğinde (McNemar testi), LBA'nın yalancı pozitiflik oranının yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır. Bunun klinik sonucu (kültür pozitifliği tanıda altın standart olduğundan), sadece LBA dikkate alındığında anlamlı derecede daha fazla hastanın lüzumsuz antibiyotik alması ve potansiyel ek sorunlarının doğmasıdır.

Maliyet açısından bakıldığında; her hasta için uygulanan LBA testi, kültür dışındaki BOS tetkikleri kadar (Gram boyama dahil) bir yük getirmiştir. LBA, kültüre göre daha ekonomiktir, ancak kültürün altın standart olduğu gözardı edilmemelidir. Değişik yabancı çalışmalarda, LBA testlerinin hasta başına toplam maliyetinin 100\$ 'a kadar ulaştığı ve rutin BOS tetkiklerinin yaklaşık iki katı kadar bir maliyeti olduğu bildirilmektedir^{2,3,11,25}. Bu da, LBA'nın rutin BOS değerlendirmesindeki yerini ekonomik açıdan tartışmalı kıldığından rutin olarak değil ancak seçici olgularda kullanılmasının uygun olacağı önerilmektedir. Bizim sonuçlarımız da bu paralelde görünmektedir. Bu durumda LBA, kültür imkanının olmadığı koşullarda yanılma payı da gözönüne alınarak kullanılabilir. Ancak kültür imkanı olan merkezlerde, başlangıç tedavisini etkilemediği, kültüre göre yalancı pozitif veya negatif sonuçlar verebildiği ve maliyetinin çok da uygun olmadığı düşünüldüğünde rutin kullanımı önerilmeyebilir.

Sonuç olarak kısıtlı sayıda hasta ile yaptığımız bu prospektif çalışmada, LBA testinin beklenenin altında sonuç verdiği, yanlış pozitifliklerin olabileceği ve özellikle kültürün yapılamadığı belirli olgularda kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tilton RC, Dias F, Ryan RW: Comparative evaluation of three commercial products and counterimmunoelectrophoresis for the detection of antigens in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1984, 20: 231-234.
2. Kisko DL, Jones MC, Mangum ME, Orkiszewski D, Gilligon PH: Quality assurance study of bacterial antigen testing of cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1995, 33: 1141-1144.

3. Finlay FO, Witherow H, Rudd PT: Latex agglutination testing in bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1995, 73: 160-161.
4. Moreno Carvalo OA, Livramento VA, Machado LR, Spina-Franca A: Latex agglutination tests of the cerebrospinal fluid: An analysis of 333 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1988, 46: 365-368.
5. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases, p: 179, 625, 1903. 1995, 4th ed. Churchill Livingstone, New York.
6. McCracken GH: Rapid identification of specific etiology in meningitis. *J Pediatr* 1976, 88: 706-708.
7. Fischer GW: Group B streptococcal latex agglutination testing in neonates. *J Pediatr* 1991, 119: 458-461.
8. Greenberg DN, Ascher DP, Yoder BA, Hensley DM, Heiman HS, Keith JF: Sensitivity and specificity of rapid diagnostic tests for detection of group B streptococcal antigen in bacteremic neonates. *J Clin Microbiol* 1995, 33: 193-198.
9. Maxson S, Lewno MJ, Schutze GE: Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr* 1994, 25: 235-238.
10. Rathore MH, Rathore S, Easley MA, Ayoub EM: Latex particle agglutination tests on the cerebrospinal fluid. A reappraisal. *J Fla Med Assoc* 1995, 82: 21-23.
11. Rodewold LE, Woodin KA, Szilagyi PG, Arvan DA, Raubertas RF, Powell KR: Relevance of common tests of cerebrospinal fluid in screening for bacterial meningitis. *J Pediatr* 1991, 119: 963-969.
12. Perkins MD, Mirrett S, Reller LB: Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol* 1995, 33: 1486-1491.
13. Ayaslıoğlu E, Sözen TH, Özkan S: Beyin omurilik sıvısındaki bakteriyel antijenlerin belirlenmesinde, lateks aglutinasyon ve koaglutinasyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1993, 27: 185-190.
14. Ayaslıoğlu E, Sözen TH, Özkan S: Bakteriyel menenjitli olguların BOS örneklerinde lateks aglutinasyon yöntemi ile bakteriyel antijenlerin belirlenmesi. *Mikrobiyol Bül* 1993, 27: 20-26.
15. Erdem G, Kanra G, Topaloğlu H, Ceyhan M: False positive latex agglutination test with N.meningitidis ACYW135 in a patient with intracranial dermoid tumor. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 (6): 550-1.
16. Kanra G, Akan I, Ecevit Z, Ceyhan M, Seçmeer G. Microorganisms involved in acute bacterial meningitis in children and the role of *Haemophilus influenzae*. *Turkish J Pediatr* 1996, 38: 407-412.
17. Uzel N, Karabıyık N, Uğur S: Pürülan menenjitli olgularımızın özellikleri. *Ankara Derg* 1996, 10: 141.
18. Deivanayagam N, Ashok TP, Nedunchelian K, Ahamed SS, Mala N: Bacterial meningitis: Diagnosis by latex agglutination test and clinical features. *Indian Pediatr* 1993, 30: 495-500.
19. Bhisitkul DM, Hogan AE, Tan RR: The role of bacterial antigen detection tests in the diagnosis of bacterial meningitis. *Pediatr Emerg Care* 1994, 10: 67-71.
20. Sanchez PY, Siegel JD, Cushion NB, et al: Significance of a positive urine group B streptococcal latex agglutination test in neonates. *J Pediatr* 1990, 116: 601-606.
21. Harris MC, Deuber C, Pollin RA, et al: Investigation of apparent false-positive urine latex particle agglutination tests for the detection of group B streptococcal antigen. *J Clin Microbiol* 1989, 27: 2214-2217.
22. Aucher P, Saunier JP, Grollier G, Sebald M, Fauchere JL: Meningitis due to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15: 820-823.
23. Samaha AAN, Araj GH, Mroueh SM: Post immunization Hib antigen detection in the CSF of a patient with meningococcal meningitis. *J Med Liban* 1997, 45: 40-42.

24. Cunniffe JG, Whitby-Strevens S, Wilcox MH: Effect of pH changes in cerebrospinal fluid specimens on bacterial survival and antigen test results. *J Clin Pathol* 1996, 49: 249-253.
25. Hill RB, Adams S, Gunn BA, Elberly BJ: The role of nonclassic pediatric bacterial pathogens on the usefulness of the Directigen latex agglutination test. *Am J Clin Pathol* 1994, 101: 729-732.
26. Camongos PA, Almelida MS, Cardoso I, et al: Latex particle agglutination test in the diagnosis of *H.influenzae* type b, *S.pneumoniae* and *N.meningitidis* A and C meningitis in infants and children. *J Clin Epidemiol* 1995, 48: 1245-1250.
27. Ursua MI, Rodriguez-Mayo M, Rernandez-Quintairos J, Dominguez D, Luaces J, Agulla A: Meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup C. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1997, 15: 369-372.