

## بررسی ارزش تشخیصی پروکلسیتونین سرم در افتراق مننژیت میکروبی از غیر میکروبی در کودکان مراجعه کننده به اورژانس اطفال بیمارستان های قائم (عج) و امام رضا (ع) مشهد

حمید آهنچیان<sup>۱</sup>، فرح اشرف زاده<sup>۲</sup>، عبدالکریم حامدی<sup>۳</sup>، حمید فرهنگی<sup>۴</sup>، سید علی جعفری<sup>۵</sup>  
، محمدعلی کیانی<sup>۶</sup>، سید حمید حسینی<sup>۶</sup>، علی خاکشور<sup>۷\*</sup>

<sup>۱</sup>دانشیار و فوق تخصص آلرژی ایمونولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۲</sup>استاد و فوق تخصص اعصاب کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۳</sup>استاد و فوق تخصص عفونی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۴</sup>استادیار و فوق تخصص خون کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۵</sup>دانشیار و فوق تخصص گوارش کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
<sup>۶</sup>کارشناس ارشد آموزش بهداشت، مرکز تحقیقات بیماریهای منتقله بوسیله ناقلین، عضو هیئت علمی دانشکده بهداشت،  
دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران  
<sup>۷</sup>استادیار و متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
\*نویسنده مسئول: مشهد، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
پست الکترونیک: khakshourA@mums.ac.ir

### چکیده

**زمینه و هدف:** مننژیت یکی از اورژانس های مهم در طب اطفال می باشد که نوع میکروبی آن میزان مرگ و میر و عوارض نسبتا بالایی دارد، با توجه به اینکه حدود ۵٪ مننژیتها منشا میکروبی دارند، یافتن راهی که با حساسیت بالا بتواند دو نوع مننژیت را از یکدیگر تشخیص دهد دارای اهمیت می باشد. در این مطالعه سطح پروکلسیتونین به عنوان معیاری برای تشخیص مننژیت مورد بررسی قرار گرفته است.

**مواد و روش کار:** این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۳۲ کودک ۲ ماهه تا ۱۴ ساله مبتلا به مننژیت مراجعه کننده به اورژانس اطفال انجام شد. نمونه ها بر اساس یافته های بالینی به دو گروه مننژیت میکروبی و مننژیت غیر میکروبی تقسیم شدند. برای همه بیماران آزمایشات لازم انجام شد. ۲۰ کودک سالم نیز به عنوان گروه کنترل انتخاب شده و پروکلسیتونین و WBC خون در آنها اندازه گیری شد. سپس نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS 17 و آزمون های آماری من ویتنی، کای دو و تی تست در بین بیماران مقایسه گردید.

**یافته ها:** میانگین سنی کودکان ۴۲/۶ ماه بود. از بین متغیرهای مورد بررسی سن، جنسیت، ESR، CRP و کشت CSF بین دو گروه مننژیت میکروبی و غیر میکروبی تفاوت آماری معنی داری نداشت. هیچ یک از کودکان سالم پروکلسیتونین بیشتر از ۰/۵ng/ml نداشتند. ۸۰٪ کودکان در گروه میکروبی و ۸/۳۳٪ در گروه غیر میکروبی دارای پروکلسیتونین بیشتر از ۲ng/ml بودند.

**نتیجه گیری:** پروکلسیتونین می تواند به عنوان یک معیار کارآمد با نقطه برش ۲ng/ml در افتراق افراد سالم از مبتلایان مننژیت به کار رود. همچنین پروکلسیتونین بیشتر از ۲ng/ml را می توان به عنوان نقطه برش در تشخیص مننژیت میکروبی مشخص کرد.

**واژه های کلیدی:** مننژیت میکروبی، مننژیت غیر میکروبی، پروکلسیتونین

## مقدمه

عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) شایع‌ترین علت تب همراه با علائم و نشانه‌های بیماری CNS در کودکان هستند که می‌تواند توسط انواع پاتوژن‌ها (باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و غیره) ایجاد شده باشد [۱]. بر همین اساس می‌توان مننژیت را به دو دسته مننژیت میکروبی و غیر میکروبی تقسیم کرد. به علت عوارض زیاد و مهم و همچنین نقشی که درمان در پیشگیری از عوارض دارد، در هر شیرخوار تب دار همراه با تغییرات سطح هوشیاری و سایر اختلالات عصبی باید مننژیت میکروبی در تشخیص های افتراقی قرار گرفته و اقدامات لازم جهت اثبات این تشخیص به عمل آید [۱،۲]. تشخیص مننژیت میکروبی مشکل است به خصوص در کودکان کوچکتر که علائم و نشانه‌ها اغلب غیر اختصاصی هستند [۱-۳]. اولین قدم در امر تشخیص آنالیز، اسمیر و کشت CSF می‌باشد. شمارش گلبول‌های سفید، میزان پروتئین و قند CSF فاقد حساسیت و اختصاصیت کافی جهت رد یا تایید مننژیت میکروبی می‌باشند [۱-۴]. حساسیت رنگ‌آمیزی گرم CSF بین ۷۰-۹۰٪ گزارش شده است [۱] و کشت مثبت CSF در صورت عدم دریافت قبلی آنتی‌بیوتیک در ۸۰-۷۰٪ موارد مثبت می‌شود [۲]، اما طبق آمار ۲۵-۵۰٪ کودکانی که به علت مننژیت میکروبی (Lumbar Puncture) LP می‌شوند قبلاً آنتی‌بیوتیک دریافت کرده‌اند [۱]. تمام موارد فوق بیانگر نیاز به روش‌های تکمیلی جهت تایید و یا رد مننژیت میکروبی است. با در نظر گرفتن این موضوع که حدود ۵٪ مننژیت‌ها منشا میکروبی دارند [۱] و اهمیت جلوگیری از تجویز بی‌رویه آنتی‌بیوتیک، یافتن راهی که با حساسیت و اختصاصیت بالا بتواند دو نوع مننژیت (میکروبی و غیر میکروبی) را از یکدیگر تشخیص دهد و منجر به کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک بشود منطقی است. اخیراً تحقیقاتی در مورد پروکلسیتونین در تشخیص عفونت‌های شدید میکروبی و از جمله مننژیت میکروبی صورت گرفته است. پروکلسیتونین یک گلیکوپروتئین ۱۱۶ اسیدآمینو ای است که در شرایط نرمال توسط سلولهای C گده تیروئید به عنوان پیش ساز هورمون کلسیتونین ساخته می‌شود و پس از شکسته شدن در بافت های ریه

و پانکراس منجر به تولید کلسیتونین و دو مولکول دیگر می‌شود [۵-۷]. در مطالعات ذکر شده مقادیر پروکلسیتونین در گردش خون عموماً خیلی پائین است و در افراد طبیعی کمتر از ۰/۰۱ ng/ml می‌باشد [۸]. در طی عفونت های ویروسی و بیماری های التهابی سطح سرمی پروکلسیتونین به طور مختصر افزایش می‌یابد ولی به ندرت به مقادیر بالاتر از ۱ ng/ml می‌رسد؛ اما در عفونت های شدید میکروبی سطح سرمی پروکلسیتونین تا ۲۰۰-۲۰ ng/ml افزایش می‌یابد. این تغییر عمده در غلظت پروکلسیتونین آن را به مارکری سودمند در امر تشخیص و احتمالاً در تعیین پیش آگهی عفونت های میکروبی تبدیل کرده است [۹]. برای اولین بار ژاندرل<sup>۱</sup> و همکارانش در سال ۱۹۹۳ ارزش پروگنوستیک پروکلسیتونین در شدت و سیر پاسخ های التهابی به عفونت های میکروبی و قارچی را نشان دادند [۱۰]. پس از آن در مطالعات متعدد، همراهی نزدیک سطح سرمی پروکلسیتونین با عفونت های میکروبی تهاجمی و کاهش آن پس از درمان آنتی بیوتیکی مناسب نشان داده شد [۱۱،۱۲]. در طی مطالعات انجام شده در مورد مننژیت های میکروبی سودمندی سنجش سطح سرمی پروکلسیتونین نشان داده شده است که با حساسیت و ویژگی بیش از ۹۰٪ قادر به افتراق مننژیت های میکروبی و وایرال می‌باشد [۱۳-۱۷]. هدف از این مطالعه تعیین ارزش تشخیصی سطح پروکلسیتونین سرم در افتراق مننژیت میکروبی از غیر میکروبی در کودکان ۲ ماهه تا ۱۴ ساله مراجعه کننده به بیمارستان‌های قائم (عج) و امام رضا (ع) طی سال ۹۱ می‌باشد.

## روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۳۲ کودک مبتلا به مننژیت ۲ ماهه تا ۱۴ ساله مبتلا به مننژیت مراجعه کننده به اورژانس اطفال بیمارستان های قائم (عج) و امام رضا (ع) مشهد در سال ۱۳۹۱ انجام شد. کودکان ۲ ماهه تا ۱۴ ساله که با تشخیص اولیه مننژیت (توسط متخصص اطفال) و سپس تشخیص قطعی مننژیت با انجام اسمیر و کشت CSF در بیمارستان‌های قائم (عج) و امام رضا (ع)

## یافته‌ها

از بین ۳۲ کودک مورد بررسی ۱۱ نفر (۳۶/۱ درصد) دختر و ۲۱ نفر (۶۳/۹ درصد) پسر بودند که از تعداد کل دختران ۷ نفر (۳۵٪) مبتلا به مننژیت میکروبی و ۴ نفر (۳۳/۳٪) مبتلا به مننژیت غیر میکروبی بودند در مورد پسران نیز ۱۳ نفر (۶۵٪) مبتلا به مننژیت میکروبی و ۸ نفر (۶۶/۶٪) مبتلا به مننژیت غیر میکروبی بودند. در نهایت ۲۰ نفر مبتلا به مننژیت میکروبی و ۱۲ نفر مبتلا به مننژیت غیر میکروبی مورد بررسی قرار گرفتند؛ که تفاوت معنی داری بین این دو گروه از لحاظ جنسیت مشاهده نشد ( $P=0/121$ ).

میانگین سنی کودکان در این مطالعه  $50/80 \pm 42/6$  ماه بود. میانگین سنی کودکان مبتلا مننژیت میکروبی برابر  $29/08 \pm 39/93$  ماه و مننژیت غیر میکروبی برابر  $58/68 \pm 58/57$  ماه بود که تفاوت معنی داری از لحاظ سن بین این دو گروه مشاهده نشد ( $P=0/157$ ).

۲۱ نفر (۶۵/۶۲٪) از کودکان دچار مننژیت دارای لوکوسیتوز بیش از ۱۵۰۰۰ و ۱۱ نفر (۳۴/۳۷٪) دارای لوکوسیتوز کمتر از ۱۵۰۰۰ بودند همچنین در افراد سالم (گروه شاهد) ۱ نفر (۵٪) از کودکان دچار مننژیت دارای لوکوسیتوز بیش از ۱۵۰۰۰ و ۱۹ نفر (۹۵٪) دارای لوکوسیتوز کمتر از ۱۵۰۰۰ بودند که بر این اساس بین مننژیت میکروبی و لوکوسیتوز بیش از ۱۵۰۰۰ ارتباط معناداری وجود داشت ( $P<0/001$ ).

بین کودکان دچار مننژیت میکروبی ۱۵ نفر (۷۵٪) دارای لوکوسیتوز بیش از ۱۵۰۰۰ و ۵ نفر (۲۵٪) دارای لوکوسیتوز کمتر از ۱۵۰۰۰ بودند. از کودکان دچار مننژیت غیر میکروبی ۶ نفر دارای لوکوسیتوز بیش از ۱۵۰۰۰ و ۶ نفر (۵۰٪) دارای لوکوسیتوز کمتر از ۱۵۰۰۰ بودند. به طوری که لوکوسیتوز بیش از ۱۵۰۰۰ در مننژیت میکروبی به طور معناداری بیشتر از مننژیت غیر میکروبی بود ( $P=0/016$ ).

CRP دو مثبت در ۵۰ درصد مننژیت‌های میکروبی وجود داشت. ارتباط معنا داری بین میزان CRP با نوع مننژیت دیده نشد ( $P=0/885$ ) (جدول ۱). میانگین میزان ESR در مننژیت میکروبی برابر با  $38/94 \pm 55/5$  و در مننژیت غیر میکروبی برابر  $41/43 \pm 43/16$  بود که این تفاوت از

بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند و مواردی همچون بیماریهای جراحی اعصاب، نقص ایمنی، بیماریهای مزمن کلیوی و قلبی، LP تروماتیزه (RBC در مایع نخاع بیشتر از ۱۰۰۰۰)، درمان قبلی مننژیت، ارجاع از یک بیمارستان دیگر و عدم قطعیت نوع مننژیت با ارزیابی‌های انجام شده به عنوان معیارهای خروج در این مطالعه محسوب شدند. انتخاب این معیارها در این مطالعه به این علت بود که علائم اولیه که شک به عفونت مغز را در کودکان زیاد می‌کند نامشخص بود. بر اساس معیارهای خروج ۴ کودک به علت درمان قبلی مننژیت از مطالعه حذف شدند و ۳۲ کودک مورد بررسی قرار گرفتند. براساس نتایج آنالیز، اسمیر و کشت CSF بیماران به دو گروه مننژیت میکروبی (۲۰ نفر) و غیرمیکروبی (۱۲ نفر) به عنوان گروه مورد انتخاب گردیدند و تعداد ۲۰ نفر کودک سالم (بدون تب و علائم مننژیت) که برای معاینات روتین در بخش کودکان و اعصاب بیماران برای پیگیری و فالوآپ به بیمارستان مراجعه میکردند به عنوان گروه شاهد جهت ارزیابی قدرت آزمایش در تشخیص افراد مبتلا به مننژیت و افراد سالم انتخاب شدند. از تمام بیماران در ابتدای بستری یک نمونه خون وریدی از ورید براکیال توسط پرستار دوره‌دیده گرفته و جهت بررسی WBC، ESR، CRP، و همچنین اندازه‌گیری پروکلسیتونین سرم بکار برده شد. آنالیز مایع CSF به همراه کشت آن نیز انجام گرفت. علائم بالینی بیماران شامل سردرد، تب، تشنج و علائم تحریک مننژ با استفاده از پرونده بیماران جمع‌آوری شد. آزمایش اندازه‌گیری پروکلسیتونین نیمه کمی، در آزمایشگاه ایمونولوژی-سرولوژی با استفاده از کیت‌های PCT-Q انجام شد. اساس تست بر روش ایمونوکروماتوگرافی برای تعیین پروکلسیتونین و با استفاده از آنتی-بادی‌های مونوکلونال روی کاست در زمان ۳۰ دقیقه بود. داده‌ها پس از جمع‌آوری و ورود به کامپیوتر، با استفاده از نرم‌افزار SPSS۱۷ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای تحلیل و مقایسه متغیرهای کمی و نرمال از آزمون تی تست و برای متغیرهای کمی و غیرنرمال و همچنین برای متغیرهای کیفی و رتبه‌ای از آزمون من‌ویتنی استفاده گردید. جهت متغیرهای کیفی و اسمی نیز آزمون کای دو استفاده شد.

جدول ۱: میزان CRP در دو گروه مننژیت

مننژیت میکروبی		مننژیت غیر میکروبی		میزان CRP
تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
۴(۲۰٪)	۲(۱۶/۶۶٪)	منفی		
۳(۱۵٪)	۳(۲۵٪)	+۱		
۱۰(۵۰٪)	۵(۴۱/۶۶٪)	+۲		
۲(۱۰٪)	۲(۱۶/۶۶٪)	+۳		
۱(۵٪)	۰(۰٪)	+۴		
۲۰(۱۰۰٪)	۱۱(۱۰۰٪)	جمع		

جدول ۲: مقادیر پروکلسیتونین در بیماران مبتلا به مننژیت و کودکان سالم

جمع	مقادیر پروکلسیتونین			تعداد(درصد)	مننژیت
	۲<PCT<۱۰	۰/۵<PCT<۲	PCT<۰/۵		
۳۲(۱۰۰٪)	۵(۱۵/۶۲٪)	۱۴(۴۳/۷۵٪)	۱۳(۴۰/۶۲٪)		
۲۰(۱۰۰٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)	۲۰(۱۰۰٪)	تعداد(درصد)	سالم

$P<۰/۰۰۱$

جدول ۳: مقادیر پروکلسیتونین در دو گروه مننژیت

جمع	مقادیر پروکلسیتونین			تعداد(درصد)	مننژیت میکروبی
	۲<PCT<۱۰	۰/۵<PCT<۲	PCT<۰/۵		
۲۰(۱۰۰٪)	۱۶(۸۰٪)	۱(۵٪)	۳(۱۵٪)		
۱۱(۱۰۰٪)	۱(۸/۳۳٪)	۱(۸/۳۳٪)	۱۰(۸۳/۳۳٪)	تعداد(درصد)	مننژیت غیر میکروبی

$P<۰/۰۰۱$

جدول ۴: علایم بالینی بیماران مبتلا به مننژیت

P Value	مننژیت میکروبی		مننژیت غیر میکروبی				
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)			
۰/۲۳۵	(/۴۱/۶۶)۵	(/۷۰)۱۴	-	نتیجه	سر درد	علامت بالینی	
	(/۵۸/۳۳)۷	(/۳۰)۶	+				
۰/۱۶۵	(/۰)۰	(/۵)۱	-	نتیجه	تب		
	(/۱۰۰)۱۲	(/۹۵)۱۹	+				
۰/۳۷۰	(/۶۶/۶۶)۸	(/۶۵)۱۳	-	نتیجه	تشنج		
	(/۳۳/۳۳)۴	(/۳۵)۷	+				
۰/۷۳۵	(/۷۵)۹	(/۸۵)۱۷	-	نتیجه	ردور		
	(/۲۵)۳	(/۱۵)۳	+				
۰/۱۶۵	(/۱۰۰)۱۲	(/۹۵)۱۹	-	نتیجه	کرنیک		
	(/۰)۰	(/۵)۱	+				
۱	(/۱۰۰)۱۲	(/۱۰۰)۲۰	-	نتیجه	برودزینسکی		
	(/۰)۰	(/۰)۰	+				

در سطح  $0.05 \text{ ng/ml}$  و حساسیت آن  $40/62$  درصد بود. همچنین تفاوت معناداری در مقدار پروکلسیتونین در دو گروه مننژیت میکروبی و غیر میکروبی مشاهده گردید ( $P < 0.001$ ) حساسیت و ویژگی تست پروکلسیتونین در سطح  $2 \text{ ng/ml}$  و  $100$  درصد بود (جدول ۲ و ۳). شایع ترین علایم بالینی در مننژیت میکروبی تب ( $95/$ )، تشنج ( $35/$ ) و سردرد ( $30/$ )؛ و در مننژیت غیر میکروبی تب ( $100/$ ) و سردرد ( $58/33$ ) بود. بر اساس آزمون کای اسکور بین دو گروه بیماران مننژیت از نظر هیچ یک از علایم بیماری با هم تفاوت آماری معناداری مشاهده نگردید (جدول ۴).

لحاظ آماری معنادار نمی باشد ( $P = 0/404$ ). در گروه مننژیت میکروبی ۶ نفر ( $30/$ ) دارای کشت مثبت مایع CSF و ۱۴ نفر ( $70/$ ) دارای کشت منفی مایع CSF بودند. در گروه مننژیت غیر میکروبی نیز ۱۲ نفر ( $100/$ ) از کودکان دارای کشت منفی مایع CSF بودند که مطابق این نتایج نتیجه مثبت کشت CSF با نوع مننژیت ارتباط معناداری نداشت ( $P = 0/056$ ). مقادیر پروکلسیتونین در بیماران مبتلا به مننژیت و کودکان سالم مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد تفاوت آماری معناداری بین مقادیر پروکلسیتونین در دو گروه از کودکان وجود دارد به طوری که هیچ یک از کودکان سالم پروکلسیتونین بیشتر از  $0/5$  نداشتند ( $P < 0/001$ ) ویژگی تست پروکلسیتونین

## بحث

این مطالعه نشان داد که میزان پروکلسیتونین در کودکان مبتلا به مننژیت با کودکان سالم تفاوت معناداری داشته است، ویژگی تست پروکلسیتونین در سطح کمتر از  $2 \text{ ng/ml}$  و حساسیت آن  $84/37\%$  بود. می توان میزان پروکلسیتونین  $2 \text{ ng/ml}$  را به عنوان نقطه برش تعریف نمود. با توجه به اینکه سطح پروکلسیتونین در کودکان دچار مننژیت میکروبی با کودکان مبتلا به مننژیت غیر میکروبی تفاوت معنادار دارد، ویژگی تست پروکلسیتونین در کودکان مبتلا به مننژیت در افتراق کودکان مبتلا به مننژیت باکتریال از غیر میکروبی در سطح بیشتر از  $2 \text{ ng/ml}$  و حساسیت  $100\%$  بود. می توان  $2 \text{ ng/ml}$  را به عنوان نقطه برش در افتراق کودکان مبتلا به مننژیت باکتریال از غیر میکروبی مشخص نمود. همچنین میزان CRP و ESR بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت ولی درصد PMN، قند و پروتئین مایع CSF و لوکوسیتوز بیشتر از  $15000$  بین دو گروه تفاوت معنادار داشته است. مطالعه سئو<sup>۱</sup> و همکارانش در کره جنوبی بر روی  $63$  کودک مبتلا به مننژیت نشان داد که از بین پروکلسیتونین سرم، CRP، تعداد WBC و نوتروفیل CSF، مقدار گلوکوز CSF و میزان پروتئین در CSF که همگی به طور معناداری در گروه میکروبی بالاتر بودند، افتراق دهنده ترین پارامتر جهت تشخیص مننژیت میکروبی پروکلسیتونین سرم بوده است و میزان پروکلسیتونین بیشتر از  $1 \text{ ng/ml}$  حساسیت  $90\%$  و اختصاصیت  $80\%$  داشته است. [۱۸] همچنین مطالعه الخولی<sup>۲</sup> در مصر که روی  $40$  کودک مبتلا به مننژیت انجام شده است، نشان داد که سطح پروکلسیتونین به طور معناداری در بیماران مننژیت میکروبی بالاتر از بیماران با مننژیت وایرال بوده است و تمام پارامترهای CSF، تعداد لوکوسیت های خون محیطی و CRP بین دو گروه مننژیت همپوشانی داشته است. در این مطالعه پروکلسیتونین بیشتر از  $2 \text{ ng/ml}$  جهت تشخیص مننژیت میکروبی دارای حساسیت  $100\%$  و اختصاصیت  $66\%$  عنوان شده است

[۱۹]. مطالعه مروری و متاآنالیز یو<sup>۳</sup> و همکارانش در سال  $2012$  با هدف مقایسه پروکلسیتونین، CRP و لوکوسیتوز جهت تشخیص عفونت های میکروبی در کودکان با تب بدون کانون انجام شد. در این مطالعه که از نتایج  $8$  پژوهش برای آنالیز پروکلسیتونین،  $6$  پژوهش برای CRP و  $7$  پژوهش برای لوکوسیتوز استفاده شده است، نتیجه-گیری شد که پروکلسیتونین از تعداد لوکوسیت و CRP جهت تشخیص عفونت های جدی میکروبی با تب بدون کانون بهتر می باشد [۲۰]. در مطالعه مروری تاگون<sup>۴</sup> که در سال  $2012$  با عنوان «تشخیص و ارزیابی مننژیت میکروبی در کودکان» انجام شده نتایج آن نشان می دهد که پروکلسیتونین و CRP هر دو جهت افتراق مننژیت وایرال و میکروبی بررسی شده اند و مقالات متعددی نشان دادند که پروکلسیتونین دقت تشخیصی بهتری در افتراق این دو دارد. با این حال اگرچه پروکلسیتونین در ترکیب با سایر سیستم های امتیاز دهنده بالینی (سایر علائم بالینی و آزمایشگاهی) حساسیت تشخیصی را بالا می برد ولی در حال حاضر به عنوان فاکتوری که تشخیص را قطعی کند، در نظر گرفته نمی شود. در مطالعه ما نیز پروکلسیتونین در دو گروه تفاوت معنادار داشته ولی CRP چنین نبوده است [۲۱]. همچنین مطالعه سایمون<sup>۵</sup> و همکارانش [۲۲] نشان می دهد دقت تشخیصی پروکلسیتونین از مارکر CRP جهت تشخیص عفونت های میکروبی مشکوک که بستری شده اند بالاتر می باشد. در یک مطالعه مقطعی در بیمارستان شهدای تجریش [۲۳]  $76$  نوزاد مشکوک به سپسیس وارد مطالعه شدند. مجموع یافته های این مطالعه نشان داده است که می توان از پروکلسیتونین برای تشخیص سپسیس برای تعداد قابل توجهی از نوزادان مبتلا استفاده نمود؛ اما ویژگی آن پایین بوده و امکان تشخیص افراد سالم با محدودیت همراه است. محققین این مطالعه از ارزش پروکلسیتونین به عنوان جزیی از بررسی تشخیص سپسیس حمایت نموده و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه را برای رسیدن به نتیجه قطعی تر لازم می دانند. تفاوت نتایج این مطالعه با مطالعه

3- Yo

4 -Tacon

5- Simon

1- Seo

2 -Alkholi

ما ممکن است در تفاوت سنی کودکان مورد مطالعه و نیز نوع متفاوت بیماری باشد.

### نتیجه گیری

به نظر می‌رسد در تمام مطالعات بر ارزش پروکلسیتونین سرم در تشخیص مننژیت میکروبی تاکید شده است ولی در مورد نقطه برش توافق نظر وجود ندارد که می‌تواند به علت تفاوت در کیت‌های آزمایشگاهی مورد استفاده باشد. بر اساس نتایج این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که بین سطح پروکلسیتونین در کودکان مبتلا به مننژیت در مقایسه با کودکان سالم تفاوت معناداری وجود دارد با توجه به ویژگی ۱۰۰ درصدی و حساسیت ۸۴/۳۷ درصدی تست پروکلسیتونین در سطح ۲ng/ml می‌توان آن را به عنوان نقطه برش قلمداد کرد. هم چنین حساسیت و ویژگی تست پروکلسیتونین در سطح ۲ng/ml جهت تشخیص مننژیت باکتریال از غیر میکروبی ۱۰۰ درصد بود بنابراین می‌توان ۲ng/ml را به عنوان نقطه برش تشخیصی مننژیت میکروبی از مننژیت غیر میکروبی در اطفال تعریف کرد. لذا پیشنهاد می‌گردد توسط محققان طرح های مشابه با حجم نمونه بیشتر در زمینه بررسی سطح پروکلسیتونین در عفونت‌های ویروسی و میکروبی CNS انجام گیرد و همچنین به اندازه گیری سطح پروکلسیتونین پس از شروع درمان آنتی بیوتیکی جهت بررسی قابلیت آن در پیشگویی پاسخ به درمان پرداخته شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل انجام طرحی تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و خراسان شمالی با کد ۸۹/پ/۲۱۳ است که با حمایت مالی آن معاونت ها انجام شده است. پژوهشگران وظیفه خود می‌دانند از همکاری و مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و خراسان شمالی و نیز تمام عزیزانی که در انجام این پژوهش همکاری داشته اند، تشکر کنند.

## References

1. Charles G , Prober, Central nervous system infection In Behrman, Keligman, Jenson edi. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition 2004; 2038 -2047
2. Saez - Llorens X, McCracken GH Jr, Bacterial meningitis in children, Lancet, 2003 Jun 21; 361(9375):2139 -48.
3. El Bashir H, Laundry M, Booy R, Diagnosis and treatment of bacterial meningitis.
4. Tunkel AR, Scheld WM, Acute bacterial meningitis, Lancet, 1995 Dec 23-30; 346 (8991-8992): 1675-80.
5. Kotilainen P, Jalava J, meurman O, Lehtonen OP, Rintala E, Seppala OP, Eerola E, Nikkari S, Diagnosis of meningococcal meningitis by broad – range bacterial PCR with cerebrospinal fluid, J Clin Microbiol, 1998 Aug; 36 (8): 2205-9.
6. Saravolatz LD, Manzor O, Vander Velde N, Pawlak J, Belian B, Broad – range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis, Clin Infect Dis. 2003 Jan 1; 36 (1): 40-5. epub 2002 Dec 12.
7. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis, Int J Antimicrob Agents, 2002 Jul; 20(1): 1-9.
8. Gendrel D, Bohuon C, Procalcitonin as a marker of bacterial infection, Pediatr Infect Dis J. 2000 Aug; 19(8): 679-87.
9. Nijsten MW, Olinga P, The TH, “et al”, Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro, Crit Care Med 2000; 28:458-61.
10. Gendrel D, Assicot M, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C, High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and in patients with sepsis and infection, Lancet, 1993 Feb 27; 341 (8844):515-8.
11. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L, Reinhart K. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content, J Crit Care 1999; 14:29-33.
12. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, “ et al”, Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis- related cytokines in vitro, J Lab Clin Med 1999; 134:49-55.
13. Mary R, Veinberg F, Couderc R, [Acute meningitides, acute phase proteins and procalcitonin]. Ann Biol Clin (Paris), 2003 Mar – Apr; 61(2): 127-37.
14. Nathan Br, Scheld WM, The potential roles of C- reactive protein and procalcitonin concentrations in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis, Curr Clin Top Infect Dis. 2002; 22:155-65.
15. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, Lebon P, Brunet F, Raymond J, Gendrel D, [Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an ot break] Arch Pediatr, 2002 Apr; 9(4): 358-64.
16. Shimetani N, Shimetani K, Mori M, Levels of three inflammation markers, Creactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis, Scand J clin lab invest, 2001; 61(7): 567-74.
17. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F, Predictive value of serum and cerebrospinal fluid rocalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. Infection, 2001 Aug; 29 (4): 209-12.
18. O M, Seo D, Kwak M, Shin J, Serum Procalcitonin and C-reactive Protein Level as a Early Diagnostic Marker of Bacterial Meningitis in the Emergency Department, Annals of Emergency Medicine 2012 Oct; 60(4):22
19. Alkhali UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim AA, Sultan MH, Serum Procalcitonin in Viral and Bacterial Meningitis, J Glob Infect Dis. 2011 Jan; 3(1):14-8
20. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, Wu JY, Chang SS, Tasi KC, Lee CC, Comparison of the Test Characteristics of Procalcitonin to C-Reactive Protein and Leukocytosis for the Detection of Serious Bacterial Infections in Children Presenting With Fever Without Source: A Systematic Review and Meta-analysis, Ann Emerg Med. 2012 Nov; 60(5):591-600
21. Tacon CL, Flower O. 2, Diagnosis and management of bacterial meningitis in the paediatric population: a review, Emerg Med Int. 2012 Sep



- 22.Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J, Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis, Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):206-17
- 23.Fallahi M, Ghodsy M, Halimi Asl AA, Basir MF, Determination of Procalcitonin Test Sensitivity and Specificity in Diagnosis of Neonatal Sepsis, Shohadaye Tajrish Hospital, 2007; Pajoohandeh Journal, 2009; 14 (2):83-87[Persian].

## Evaluate the diagnostic value of procalcitonin to differentiate viral from bacterial meningitis in children admitted to the pediatric emergency

Ahanchian H<sup>1</sup>, Ashrafzadeh F<sup>2</sup>, Hamed AB<sup>3</sup>, Farhangi H<sup>4</sup>, Jafari SA<sup>5</sup>, Kiani MA<sup>5</sup>, Hosseini SH<sup>6</sup>, Khakshour A<sup>7</sup>\*

<sup>1</sup> Associate professor of Pediatrics Allergist-immunologist, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran.

<sup>2</sup> professor of Pediatrics Neurology, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran.

<sup>3</sup> professor of Pediatrics Infectious Diseases, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran.

<sup>4</sup> Assistant professor of Pediatrics oncology, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran.

<sup>5</sup> Associate professor of Pediatrics Gastroenterolog, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran

<sup>6</sup> MSc of Health Science, Vector-borne Diseases Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Bojnurd, Iran.

<sup>7</sup> Assistant Professor of Pediatric, Mashhad University of Medical Science, Mashhad, Iran

\*Corresponding Author: Mashhad University of Medical Science.

Email: KhakshourA@mums.ac.ir

### Abstract

**Background & Objectives:** Meningitis is one of the important emergencies in pediatrics. Proper and timely treatment prevents high mortality and morbidity of bacterial meningitis. Given that only 5% of meningitis are bacterial, finding a sensitive method to discriminate between the two types of meningitis is of clinical importance. In this study procalcitonin levels as a criterion for the diagnosis of bacterial meningitis and aseptic was studied.

**Material & Methods:** This was a case control cross sectional study in which 32 children with clinically suspected meningitis admitted to the hospital were studied. According to the clinical findings and results of CSF analysis, the patients were classified into two groups: bacterial meningitis and aseptic meningitis. For all cases CSF analysis & culture were done and procalcitonin, ESR, CRP & WBC were measured. Twenty healthy children were selected as control group and their procalcitonin and WBC was measured. Data were analyzed by SPSS software.

**Results:** The average age was 42.6 months. There was no significant difference between two groups in terms of age, sex, ESR, CRP and CSF culture. Serum procalcitonin levels in control group were less than 0.5ng/ml. 80% of bacterial meningitis and only one child (8.33%) in aseptic meningitis had serum procalcitonin more than 2ng/ml.

**Conclusion:** Serum procalcitonin level could be used as a useful diagnostic test with the cut of point 0.5ng/ml differentiating healthy subjects from patients with meningitis. and Procalcitonin more than 2 ng / ml can be identified as Cut of Point diagnosis of bacterial meningitis.

**Key words:** Bacterial meningitis, Aseptic meningitis, Procalcitonin.