

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MENENJİT OLGULARINDA BAKTERİYEL VE VİRAL MENENJİTİN AYIRICI TANISI: İSTATİSTİKSEL BİR MODEL

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BACTERIAL AND VIRAL MENINGITIS IN CHILDHOOD ACUTE MENINGITIS: A STATISTICAL MODEL

Neşat ÇELİK, Gönül TANIR*, Cumhuri AYDEMİR***

Nilden TUYGUN, Pelin ZORLU**

ÖZET: Akut bakteriyel menenjit, mortalitesi ve morbiditesi yüksek, hızlı tanı konulması ve erken antibiyotik tedavisi başlanmasını gerektiren bir enfeksiyondur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları bakteriyel menenjit (BM) ile uyumlu, ancak Gram boyama ve kültür sonuçları negatif olan hastalarda BM tanısının konulmasında ya da dışlanmasında kullanılan tek bir yöntem mevcut değildir. Bu amaçla genellikle BOS bulguları birlikte değerlendirilerek tanıya gidilir. Bu çalışmada, 1 ay-14 yaş arasında 40 bakteriyel, 29 viral menenjit (VM) olgusunun retrospektif olarak incelenmesi ve olguların ortalama periferik kan lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), BOS lökosit ve nötrofil sayıları, BOS protein ve glukoz düzeylerinin karşılaştırılarak BM ile VM ayırımında istatistiksel bir model geliştirilmesi amaçlanmıştır. BM tanısını etkileyen faktörleri saptamak için yaş, CRP, ESH, beyaz küre sayısı ve BOS lökosit ve nötrofil sayısı, protein ve glukoz düzeyi lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. Sonuç olarak, bağımsız değişkenler olarak bulunan BOS protein düzeyi ve BOS nötrofil oranı ile oluşturulan regresyon modeli kullanılarak, bakteriyel menenjitli hastaların %95, viral menenjitli hastaların ise %93.2 doğrulukla tahmin edilebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Bakteriyel menenjit, viral menenjit, çocukluk çağı.

ABSTRACT: Acute bacterial meningitis (BM) which is a pediatric emergency with high mortality and morbidity, must be diagnosed and treated promptly. There is no unique method to prove or rule out the diagnosis of BM in a patient with cerebrospinal fluid (CSF) findings consistent with BM but negative Gram stain and culture results. For this purpose the combination of CSF parameters are used for diagnosis. The aims of this study were to compare retrospectively the mean leukocyte count, serum C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), CSF leukocyte and neutrophil, CSF protein and glucose values in

* Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara. (gonultanir58@yahoo.com)

** Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak.

40 bacterial and 29 viral meningitis (VM) patients, ages between 1 month and 14 years, and to develop a statistical model for the differentiation of BM and VM cases. Logistic regression analysis was used to investigate the relationship between BM and age, CRP, ESR, leukocyte count, CSF leukocyte, neutrophil, protein and glucose values. Based on CSF protein and neutrophil ratio which were found as independent variables, the regression model could predict the patients having BM with 95% and viral meningitis with 93.2% accuracy.

Key words: Bacterial meningitis, viral meningitis, childhood.

GİRİŞ

Çocukluk çağıının morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyon hastalıkları arasında yer alan bakteriyel menenjitlerde, antibiyotik ve destek tedavisinin en kısa zamanda başlanması gerekmektedir. Viral menenjitler ise daha hafif seyirli ve destek tedavisinin yeterli olduğu bir durumdur¹. Bakteriyel ve viral menenjitlerin BOS ve klinik bulguları benzerlik gösterebilmekle birlikte ayırıcı tanı zor olabilir. Tedavi yaklaşımı, prognoz, hastanede yatış süresi ve tedavi maliyeti açısından bakteriyel ve viral menenjit ayırımının hızlı ve doğru olarak yapılması gereklidir. Genellikle bu ayırım, klinik bulgular ve BOS'nın hücresel, biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemesine dayanılarak yapılmaktadır^{2,3}.

Hızlı ayırıcı tanıda, BOS'da antiviral antikörler, özgül bakteriyel ve viral antijenlerin serolojik yöntemlerle araştırılması ya da bakteriyel ve viral nükleik asitlerin moleküler yöntemlerle saptanması yararlı olmasına karşın, ucuz ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeniyle pratikte yaygın uygulama alanı bulmamaktadır.

Bu çalışmada, bakteriyel ve viral menenjitli olguların kan ve BOS parametrelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması ve bakteriyel menenjit olasılığını etkileyen faktörlerin saptanması için oluşturulan regresyon modelinin performansının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar: Bu çalışmada, enfeksiyon hastalıkları servisinde 1 Ocak 2002 ile 30 Ekim 2004 tarihleri arasında izlenen, 1 ay - 14 yaş arasında, 40 bakteriyel ve 29 viral menenjitli hastanın bulguları retrospektif olarak incelendi. Menenjitte uyumlu klinik bulgular varlığında, BOS veya kan kültüründe mikroorganizma üremesi durumunda olgu bakteriyel menenjit olarak kabul edildi. Menenjitte uyumlu klinik bulgular varlığında, BOS'da ≥ 7 lökosit/mm³ saptanması, bakteriyel kültürde üreme olmaması, BOS viral kültüründe üreme olması veya serumda viral IgM pozitif bulunması durumunda olgu viral menenjit olarak kabul edildi.

İstatistiksel Yöntem: Hastaların verileri SPSS programı kullanılarak incelendi. İkili karşılaştırmalarda ki-kare testi, ortalama değerlerin karşılaştırılmasında student's-t testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Lojistik regresyon analizi kullanılarak bakteriyel menenjit olasılığını belirleyen faktörler ve risk katsayıları araştırıldı. Analiz sonucunda regresyon modeline katkısı anlamlı bulunan değişkenler regresyon modelinin; $Z = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2$ (B_0 : sabit

katsayı, B_1 , B_2 : regresyon katsayısı, X_1 , X_2 : bağımsız değişken) formülü kullanılarak istatistiksel bir bakteriyel menenjit tanı modeli oluşturuldu. Formüldeki Z değeri hesaplandıktan sonra bakteriyel menenjit olasılığı için; $1/1 + e^z$ formülü uygulandı. Bu formülde "e" değeri sabit olarak ($e=2.718$) alındı. Sonuç 0.5'den küçük ise bakteriyel menenjit olma olasılığının azaldığı, 0.5'den büyükse bakteriyel olma olasılığının arttığı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bakteriyel ve viral menenjitli hastalar arasında cinsiyet açısından (erkek/kız oranı sırasıyla; 23/17 ve 21/8) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.203$). Bakteriyel menenjit (BM)'li hastaların yaşları 3-162 ay (ortalama: 36.4 ± 53.9 ay), viral menenjit (VM)'li hastaların yaşları ise 8-168 ay (ortalama: 87.7 ± 39.6 ay) arasında saptanmıştır. BM'li hastaların ortalama yaşı, VM'li hastaların ortalama yaşından istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.001$). BM tanısı alan hastaların 35'inde etken mikroorganizma BOS kültüründe, 5'inde ise kan kültüründe üretilmiştir. VM grubunda, kabakulak ve rubella menenjitli olgularının tanısı serumda IgM pozitifliği ile, enteroviral menenjit olgularının tanısı ise BOS'nın virus kültürü ile konulmuştur. Her iki grupta etken olarak saptanan mikroorganizmalar Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Akut Menenjitli Olgularda Etken Mikroorganizmalar

Menenjit tipi	Etken	Olgu (n)
Bakteriyel (n=40)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16
	<i>Haemophilus influenzae</i>	11
	<i>Neisseria meningitidis</i>	9
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
	<i>Listeria monocytogenes</i>	2
	Grup B streptokok	1
Viral (n=29)	Kabakulak virusu	19
	Rubella	5
	Enteroviruslar (ECHO 11, ECHO 30)	5

Bakteriyel ve viral menenjitli olguların ortalama periferik kan lökosit sayısı, serum CRP, ESH, BOS lökosit, nötrofil sayıları, protein ve glukoz düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo II'de; BOS bulgularının farklı eşik değerlere göre bakteriyel ve viral menenjitli hastalardaki oranları, BM olasılığı için "p" ve "odds ratio" değerleri, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo III'de görülmektedir.

Bakteriyel menenjit tanısını etkileyen faktörlerden regresyon formülü oluşturmak için CRP, ESH, beyaz küre sayısı ve BOS lökosit ve nötrofil sayısı, protein ve glukoz düzeyi lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. BOS protein düzeyi ($p=0.044$, $ods=1.034$) ve BOS nötrofil yüzdesi ($p=0.009$, $ods=1.107$) bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. BOS nötrofil yüzdesindeki bir birimlik artışın BM

olma olasılığını 1.107 kat, BOS protein düzeyindeki bir birimlik artışın ise BM olma olasılığını 1.034 kat artırdığı saptanmıştır. BOS protein düzeyi ve BOS nötrofil düzeyi ile regresyon modeli oluşturulmuştur.

Tablo II: Bakteriyel ve Viral Menenjitli Olguların Serum ve BOS Parametreleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Parametre	Bakteriyel menenjit (n=40)	Viral menenjit (n=29)	p değeri
Lökosit ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	16.1 ± 1.3	9.3 ± 5.2	0.012
CRP (mg/dl)	130.1 ± 101.1	18.3 ± 35.3	<0.001
ESH (mm/saat)	57.6 ± 41.2	31.1 ± 23.8	0.003
BOS lökosit ($/\text{mm}^3$)	2350 ± 2430	220 ± 340	<0.001
BOS nötrofil (%)	89 ± 13	20 ± 27	<0.001
BOS protein (mg/dl)	167 ± 104	50 ± 26	<0.001
BOS glukoz (mg/dl)	36 ± 33	64 ± 16	0.002
BOS/serum glukoz oranı	0.31 ± 0.26	0.42 ± 0.25	0.08

Tablo III: BOS Bulgularının Farklı Eşik Değerlere Göre Bakteriyel ve Viral Menenjitli Hastalardaki Oranları; BM Olasılığı İçin "p", "Odds Ratio", Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif ve Negatif Prediktif Değerleri

BOS Parametreleri	BM (%)	VM (%)	p	OR	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Hücre > $1000 / \text{mm}^3$	72.5	20.6	<0.001	10.11	73	83	75	53
Nötrofil > %60	92.5	10.3	<0.001	106.8	86	71	75	91
Protein > 100mg/dl	70	10.3	<0.001	16.10	69	90	90	68
Glukoz < 20mg/dl	40	0	<0.001	—	41	100	100	56
BOS/Serum Glukoz < 0.4	65	31	<0.001	8.2	74	59	64	69
Serum CRP > 50mg/dl	75	10.3	<0.001	26.0	72	89	90	69

BM: Akut bakteriyel menenjit (n=40), VM: Akut viral menenjit (n=29), OR: Odds ratio, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

$$Z = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2$$

B_0 : -9.260, B_1 : 0.102, B_2 : 0.034, X_1 : (BOS nötrofil %), X_2 : (BOS protein düzeyi mg/dl)

$$Z = -9.260 + 0.102 \times (\text{BOS nötrofil \%}) + 0.034 \times (\text{BOS protein düzeyi mg/dl})$$

Bu formül, her olgu için ayrı ayrı uygulanarak BM'li hastaların %95, VM'li hastaların %93.2 doğrulukla tahmin edilebileceği görülmüştür. Formüle göre saptanan bakteriyel ve viral menenjitli olguların, kesin tanı alan olgularla karşılaştırılması Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV: Menenjitli Olguların İstatistiksel Formüle Göre Bakteriyel veya Viral Menenjit Olasılığı

Modele Göre Menenjit Tipi	Mikrobiyolojik Tanı	
	Bakteriyel (n=40)	Viral (n=29)
Bakteriyel	%95 (38)	%6.8 (2)
Viral	%5 (2)	%93.2 (27)

Akut BM olgularında, ampirik tedavi olarak 15 hastada seftriakson, 21 hastada seftriakson ve vankomisin, 4 hastada sefotaksim ve ampisilin kullanılmış; VM grubunda klinik ve başlangıç BOS bulguları ile BM'in ekarte edilemediği 7 hastaya ise kesin tanı konuluncaya dek ampirik seftriakson tedavisi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Bakteriyel menenjitin tipik BOS bulguları; genellikle 1000/mm³ lökosit ve nötrofil hakimiyeti, glukoz konsantrasyonunun düşük olması, BOS/serum glukozun yenidoğanlarda 0.6, iki aydan büyük çocuklarda ≤ 0.4 olması ve protein konsantrasyonunun yüksek olmasıdır⁴. Bazı olgularda özellikle erken dönemde, BOS lökosit sayısı normal olabilir ve lenfosit hakimiyeti görülebilir. Antibiyotik tedavisi almamış hastaların %70-80'inde BOS kültüründe etken mikroorganizma üretilmektedir, ancak kültür sonuçları 48 saat sonra alınabilmektedir. Antibiyotik alan hastalarda ise kültür pozitifliği %50'ye düşmektedir. BOS'nın Gram ile incelemesi, olguların %60-90'ında bakterinin hızla belirlenmesini sağlar, ancak Gram boyamada bakterinin saptanabilmesi BOS bakteri konsantrasyonuna bağlıdır. Gram boyamanın pozitif olması, BOS'da $\leq 10^3$ cfu (koloni oluşturan ünite) varlığında %25, 10^3 - 10^5 cfu varlığında %60, $>10^5$ cfu varlığında %97'dir⁴⁻⁶. Gram boyamada bakterinin saptanma olasılığı etken olan bakterinin cinsine de bağlıdır. *Streptococcus pneumoniae* menenjitli olguların %90'ında, *Haemophilus influenzae* menenjitli olguların %86'sında, *Neisseria meningitidis* menenjitli olguların %75'inde, Gram negatif basil menenjitli olguların %50'sinde ve *Listeria monocytogenes* menenjitli olguların yaklaşık üçte birinde Gram boyamada bakteri görülme olasılığı vardır⁴⁻⁶. Yanlış değerlendirme veya kontaminasyona bağlı olarak yalancı pozitif Gram boyama sonuçları olabilir. Antibiyotik kullananlarda pozitif Gram boyama sonucu, kullanmayanlardan %20 daha düşüktür⁴⁻⁶.

Viral menenjitin tipik BOS bulguları, 100-300 lökosit/mm³ ile mononükleer pleositoz, normal veya orta derecede yüksek BOS proteini ve normal BOS glukoz düzeyidir. Ancak hastalığın erken evrelerinde nötrofil hakimiyeti ile 1000/mm³ veya daha fazla sayıda lökosit olabilir. Klinik ve nörolojik bulguları bakteriyel menenjit bulgularına benzeyen hastalarda, BOS'da nötrofil hakimiyeti tanısız karışıklık yaratır⁷.

BOS bulguları bakteriyel menenjitte uyumlu ancak Gram boyama ve kültür sonuçları negatif olan bir hastada kesin bakteriyel menenjit tanısının konulması veya bakteriyel menenjit olmadığının gösterilmesi için kullanılabilecek tek bir yöntem mevcut değildir. Akut bakteriyel veya viral menenjitli 422 hastanın

incelendiği bir çalışmada, BOS lökosit sayısı $>2000/\text{mm}^3$ veya BOS nötrofil sayısı $>1180/\text{mm}^3$, BOS glukoz konsantrasyonu $<32 \text{ mg/dl}$, BOS protein konsantrasyonu $>220 \text{ mg/dl}$ olmasının %99 kesinlikle bakteriyel menenjit gösterdiği saptanmış ve bu modelin antibiyotik kullanan hastalarda uygun olmadığı düşünülmüştür⁷. Lojistik regresyon modelinde BOS bulgularının kombinasyonu ile oluşturulan istatistiksel tanı modelleriyle viral/bakteriyel menenjit ayırımını doğru olarak tahmin edebilecek çalışmalar yapılmıştır^{2,8,9}. Çalışmamızda, bakteriyel menenjitin tahmin edilmesinde BOS nötrofil yüzdesi ile BOS protein değeri bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur. Spanos ve arkadaşlarının² çalışmasında, çocuk ve erişkin yaş grubundan 48 akut viral menenjit ve 72 akut bakteriyel menenjit olgusu incelenmiştir. Regresyon modeliyle bakteriyel menenjit belirleyen özellikler; hastanın yaşı, hangi ay başvurduğu, BOS nötrofil sayısı ve kan/BOS glukoz oranı olarak saptanmış, bu dört değişkenin kombine edilmesiyle oluşturulan tanı modeliyle viral/bakteriyel menenjit ayırımı %95 güvenilirlikle yapılmıştır². Bu çalışmanın erişkin menenjit olgularını da kapsaması, hastanın yaşının ayırım için belirleyici bulunmasının nedeni olabileceğini düşündürmüştür. Kan/BOS glukoz oranının çalışmamızda belirleyici bulunmamasının nedeni, daha önce bildirildiği gibi⁸ kan glukozunun çoğu kez BOS glukozu ile eşzamanlı olarak araştırılmaması olabilir. Nigrovic ve arkadaşlarının⁹ 125 akut bakteriyel menenjit ve 571 akut aseptik menenjit olgusunu içeren çalışmasında, bakteriyel menenjit belirleyicileri; başvuru öncesinde veya sırasında konvülsiyon, periferik mutlak nötrofil sayısı $>10.000/\text{mm}^3$, BOS Gram boyamada bakteri görülmesi, BOS mutlak nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$ ve BOS protein düzeyi $>80 \text{ mg/dl}$ olarak saptanmıştır. Geliştirilen modelin negatif prediktif değeri %100 ve duyarlılığı %87 olarak belirlenmiştir⁹. Çalışmamızda, bu çalışmanın aksine viral menenjitli hastalarda da eşit sıklıkta konvülsiyon görülmüştür. Periferik mutlak nötrofil sayısı çalışmamızda belirleyici bulunmamıştır. Bu fark, söz konusu çalışmaya antibiyotik alan hastaların dahil edilmemiş olmasıyla ilgili olabilir. BOS'nın Gram boyamasında bakteri görülmesi, bakteriyel menenjit için kanıt değeri kuvvetli bir bulgu olduğundan, çalışmamızda regresyon analizine alınmamıştır. BOS protein düzeyi çalışmamızda da belirleyici olarak saptanmıştır. Bonsu ve arkadaşlarının⁸ 60 akut bakteriyel menenjit ve 82 enteroviral menenjit olgusunu kapsayan çalışmasında, bulgularımıza benzer olarak bakteriyel menenjit belirleyen faktörler hastanın yaşı, BOS proteini ve BOS total nötrofil sayısı olarak saptanmıştır.

Akut bakteriyel menenjitin tanısında, bazı akut faz reaktanlarının kullanımı incelenmiş, ancak hiçbirisi tanısal bulunmamıştır. Bir meta-analizde serum CRP düzeyinin duyarlılığı %69-99, özgüllüğü %28-99 arasında oldukça değişken oranlarda bulunmuştur¹⁰. Diğer bir meta-analiz çalışmasında, 383 kültür pozitif bakteriyel menenjit ve 182 olası bakteriyel menenjitli çocukta, serum CRP düzeyinin duyarlılığı %96, özgüllüğü %93, negatif prediktif değeri %99, BOS CRP konsantrasyonunun duyarlılığı %18-100, özgüllüğü %75-100 olarak değişken bulunmuştur⁵. Bakteriyel menenjit tanısı için negatif prediktif değeri yüksek olan serum CRP düzeyinin, Gram boyama sonucu negatif olan hastalarda, antibiyotik başlanması düşünülmüyorsa yararlı olabileceği ifade edilmektedir⁵. Çalışmamızda ise, yüksek CRP düzeyi bakteriyel menenjit tanısında özgül bulunmasına rağmen

duyarlılığı ve negatif prediktif değeri düşük bulunmuştur. Ortalama periferik beyaz küre sayısı ve ESH düzeyleri, akut bakteriyel menenjitli hastalarda viral menenjitli hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Ortalama periferik beyaz küre sayısının yüksek olmasının ve ESH yüksekliğinin, akut menenjit ayırıcı tanısında bakteriyel menenjit lehine kriterler olduğu bildirilmektedir^{2,10,11}.

Sonuç olarak, çocukluk çağı menenjit olgularında klinik bulgular ve BOS değerlendirmesi ile erken dönemde viral ve bakteriyel menenjit ayırımı, antibiyotik tedavisine karar verilmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda oluşturulan model ile, bakteriyel menenjit tanısının %95, viral menenjit tanısının ise %93.2 oranda doğrulanabileceği düşünülmüştür. Bu modelin, -özellikle başlangıçta klinik ve BOS bulguları ile ayırım yapılamayan- menenjitli olgulardaki önemi, bakteriyel menenjitli hastalarda antibiyotik tedavisine erken başlanması, viral menenjitli olgularda ise gereksiz antibiyotik uygulamasının önlenmesidir. Ancak bu sonuç için daha çok sayıda hastayı kapsayan, ileri prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Saez-Llorens X, McCracken GH. Central nervous system infections, pp: 264-71. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds), Principles and Practice of Pediatrics Infectious Diseases. 2003, 2th ed. Churchill Livingstone, UK.
2. Spanos A, Harrell FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. JAMA 1989; 262: 2700-7.
3. Hoen B, Viel JF, Paquot C, Gerard A, Canton P. Multivariate approach to differential diagnosis of acute meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 267-74.
4. Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 795-810.
5. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Ross KL, Scheld M, Whitley R. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-84.
6. Saez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. Lancet 2003; 361: 2139-48.
7. Overturf GD. Defining bacterial meningitis and other infections of central nervous system. Pediatr Crit Care Med 2005; 6 (Suppl): S14-S18.
8. Bonsu BK, Harper MB. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: A multivariable regression model. Pediatric Infect Dis J 2004; 23: 511-7.
9. Nigrovic LE, Kuppermann 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: 712-8.
10. Sormunen P, Kallio MJT, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. J Pediatr 1999; 134: 725-9.
11. Peltola HO. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet 1982; 1 (8279): 980-2.