



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**NOZOKOMİYAL MENENJİT DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA BOS'DA
D-LAKTAT ve PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN (TNF-A, IL-6, IL-8,
IL-17) TANIDAKİ DEĞERİ**

Dr. Sibel YORULMAZ GÖKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2015



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**NOZOKOMİYAL MENENJİT DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA BOS'DA
D-LAKTAT ve PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN (TNF-A, IL-6, IL-8,
IL-17) TANIDAKİ DEĞERİ**

Dr. Sibel YORULMAZ GÖKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emel YILMAZ

BURSA – 2015

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii-iii
İngilizce özet.....	iv-v
Giriş.....	1-24
Gereç Yöntem.....	25-30
Bulgular.....	31-48
Tartışma	49-58
Kaynaklar.....	59-65
Teşekkür.....	66
Özgeçmiş.....	67

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; nozokomiyal menenjitlerde beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , D-laktat düzeylerini ölçmek, BOS hücre sayımı, BOS biyokimyası (BOS glukoz, protein); BOS Gram ve giemsa boyaması ve kültür sonuçları ile karşılaştırarak proinflamatuvar sitokinlerin ve D-laktat'ın tanıdaki değerini belirlemektir. Bu amaçla nozokomiyal menenjit tanısı alan 29 olgu, pleositozu olup menenjit olmayan 38 olgu ve pleositozu olmayan kontrol grubu 55 olgunun BOS sitokin ve D-laktat düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca nozokomiyal menenjitte BOS glukoz, protein, BOS Gram ve giemsa boyamasının tanı değeri araştırıldı. Sitokin düzeyleri üretici firma protokolüne göre sandviç ELISA yöntemi ile, D-laktat testi de kolorimetrik yöntem ile çalışıldı.

BOS IL-6, IL-8 ve D-laktat düzeyleri menenjit grubunda kontrol grubu ve pleositoz olan fakat menenjit saptanmayan grup ile karşılaştırıldığında yüksek bulundu ($p < 0,001$). Üç grup arasında TNF- α ve IL-17 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Proinflamatuvar sitokin olarak IL-6 ve IL-8'in nozokomiyal menenjit tanısında kullanılabilecek yeni bir test olarak kabul edilip edilemeyeceği araştırıldı. IL-6 düzeyleri için eşik değeri >70 pg/mL olarak alındığında, duyarlılığı %79,3 ve özgüllüğü %87,27 olarak bulundu. IL-8 testi için eşik değeri >90 pg/mL olarak alındığında, duyarlılığı %89,66 ve özgüllüğü %63,6 olarak bulundu. Sitokin olarak TNF- α ve IL-17'nin nozokomiyal menenjit ve aseptik menenjiti ayırabilmedeki performansı incelendiğinde eşik değer elde edilemedi.

Nozokomiyal menenjit olgularında D-laktat düzeyinin eşik değeri $>0,861$ $\mu\text{mol/mL}$ olarak alındığında duyarlılığı %79,3 ve özgüllüğü %72,73 olarak bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamız IL-6, IL-8 ve D-laktat düzeylerinin nozokomiyal menenjit için tanı belirteci olabileceğini ve IL-17 ve TNF- α 'nın nozokomiyal menenjitte tanı değeri olmadığını gösterdi.

Anahtar kelimeler: Nozokomiyal menenjit, sitokin, D-laktat, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α

SUMMARY

Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid D-Lactate and Proinflammatory Cytokine (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17) Levels in Nosocomial Meningitis

The aim of this study is to determine IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , D-lactate levels in cerebrospinal fluid (CSF) and to evaluate the diagnostic value of these markers in nosocomial meningitis comparing with CSF cell count, Gram and giemsa staining, CSF glucose and protein and BOS cultures. For this purpose CSF cytokines and D-lactate levels of 29 patients with nosocomial meningitis, 38 patients with CSF pleosytosis and aseptic meningitis and 55 patients as a control group without pleosytosis were compared. Moreover, diagnostic value of CSF glucose, protein, CSF Gram and giemsa staining in nosocomial meningitis is has been discussed. Cytokine levels are measured with sandwich ELISA technique according to the manufacturer's instructions, D-lactate is studied with colorimetric method.

Patients with meningitis had higher CSF IL-6, IL-8 and D-lactate levels than those without meningitis and those who had plesytosis without meningitis ($p < 0,001$). In terms of TNF- α and IL-17 levels there were no statistically significant differences between three groups ($p > 0,05$).

Diagnostic value of proinflammatory cytokines IL-6 and IL-8 in nosocomial meningitis is searched. IL-6 concentrations of >70 pg/mL reached a sensitivity of 79,3% with a spesifty of 87,27%. CSF IL-8 concentrations of >90 pg/mL had a sensitivity of %89,66 while maintaining a specificity of 63,6%. On the other hand, sufficiently sensitive and specific cut off points could not be found for cytokines TNF- α ve IL-17 to discriminate among nosocomial meningitis and aseptic meningitis. In nosocomial meningitis patients D-lactate cut off point $>0,861$ $\mu\text{mol/mL}$ had sensitivity of 79,3% and spesifty of 72,73%.

As a result, in our study we found that IL-6, IL-8 and D-lactate levels could be used as diagnostic markers of nosocomial meningitis while IL-17 and TNF- α were not significant markers of nosocomial meningitis.

Key words: Nosocomial meningitis, cytokine, D-lactate, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α

GİRİŞ

Akut nozokomiyal menenjit nozokomiyal enfeksiyonlar arasında mortalite ve morbiditesi yüksek klinik bir tablodur. Bakteriyel menenjitte mortalite ve morbidite yüksek olduğundan hızlı tanı ve tedavi önemlidir. Nozokomiyal akut bakteriyel menenjitte menenjitin klasik klinik bulguları çoğu zaman görülmez. Nozokomiyal menenjit düşünülen hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) pleositozunun bakteriyel menenjit, girişim veya kanamaya bağlı olup olmadığının BOS kültürü sonuçlanana kadar ayırımı yapmak zordur. Her zaman kültürde de üreme olmayabilir. Bu nedenle ameliyat edilen veya girişim yapılan ve BOS'da lökosit tespit edilen hastalara tanı netleşinceye kadar antibiyotik tedavisi verilmesi gerektiğinden erken dönemde tanıya yardımcı testlere ihtiyaç vardır. Gereksiz antibiyotik kullanımı lokal antibiyotik direncini, maliyeti ve diğer nozokomiyal enfeksiyonların riskini artırır (1). Diğer yandan mortalite %3-21 arasında değişmektedir (2). Öncesinde antibiyotik kullanan hastalarda kültürde üreme tespit edilememektedir (3). Yapılan çalışmalarda BOS'da D-laktat, İnterlökin-6 (IL-6), IL-8, IL1-7 ve Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) çalışılması; BOS hücre sayımı, Gram boyama ve kültür sonuçları ile karşılaştırıldığında bakteriyel menenjit, aseptik menenjit ve enfeksiyon dışı pleositoz ayırımı açısından anlamlı bulunmuştur (3-8).

IL-6 ve IL-8 lenfosit monosit ve fibroblastlardan üretilen meningeal inflamasyonun önemli bir göstergesidir. Bakteriyel menenjitte BOS'da IL-6 seviyesi artmış olarak bulunmuştur. Çok yüksek düzeyde IL-6 seviyesi de artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (9). Başka bir çalışmada ise meninks inflamasyonunda IL-6 ve IL-8'in arttığı fakat IL-8'in ise bakteriyel menenjit ve inflamasyonda ayırıcı parametre olabileceği gösterilmiştir (10).

Güçlü bir proinflamatuvar sitokin olan IL-17 CD4-T hücreleri tarafından üretilir. IL-17 BOS'da IL-6, IL-8 ve GM-CSF üretimini tetikler. IL-17, IL-8 üzerinden nötrofil aktivasyonunu tetikler ve nöron harabiyetini artırır. IL-17'nin bakteriyel menenjit olan hastalarda BOS'da artmış olduğu gösterilmiştir (11).

TNF- α 'nın lökositlerin santral sinir sistemine taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir. TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) lökositlerin periferik kandan BOS'a geçişini düzenler. TNF- α polimorfonükleer (PMN) lökositlerin devamı ve mononükleer (MN) lökositlerin apoptozunda rol oynar. Yapılan çalışmalarda bakteriyel menenjitte TNF- α seviyeleri yüksek bulunmuştur (12). Hayvan deneylerinde de TNF- α seviyelerinin menenjit patofizyolojisinde önemli olduğu ve biyobelirteç olarak araştırılması gerektiği ortaya çıkmıştır (13).

Laktat insan vücudunda D-laktat ve L-laktat olmak üzere iki stereoizomer şeklinde bulunur ve D-laktat çok az miktardadır (laktat seviyesinin %1-5'i). Fizyolojik koşullarda insan hücrelerinde sadece L-laktat üretilir, bakterilerde ise D-laktat ve L-laktat birlikte üretilmektedir. D-laktat dehidrogenaz içeren bakteriler hızlıca D-laktat üretirler. Bu nedenle D-laktat bakteriyel menenjitin hızlı tanısında yardımcı olabilecek bir parametredir. Yapılan çalışmalarda BOS'da D-laktat seviyesi bakılması bakteriyel menenjit tanısında anlamlı bulunmuştur (3). Bakteriyel ve aseptik menenjit ayrımında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bulunmuştur. Özellikle intrakraniyal girişim yapılan hastalarda BOS laktat seviyesinin iyi bir belirteç olduğu ve diğer belirteçler ile birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllüğünün arttığı bulunmuştur (14,15).

Bu çalışmada BOS'da proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-8, IL-17 ve TNF- α), D-laktat'ın bakılması ve arşivde hasta dosyasında bulabildiğimiz BOS hücre sayımı, BOS biyokimyası (BOS glukoz/eş zamanlı kan şekeri, protein), BOS Gram ve giemsa boyaması, kültür sonuçlarını karşılaştırarak proinflamatuvar sitokinlerin ve D-laktat'ın bakteriyel menenjit tanısındaki değerini belirlemeyi hedefledik.

Hastane Enfeksiyonları

Eski tanımıyla hastane enfeksiyonları veya nozokomiyal enfeksiyonlar, yeni ifade şekliyle "sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar" hastaların hastaneye yattığı sırada var olan enfeksiyon hastalığının

komplifikasyonu veya uzantısı olmayan, hastaneye yatışından 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde ortaya çıkan, sıklıkla hastanede yapılan invaziv işlemler ve uygulamalar sonucu gelişen, önemli oranda morbitide ve mortaliteye neden olan enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Hastane enfeksiyonları, hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına ve morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (16).

Çeşitli çalışmalarda hastane enfeksiyonları sıklığı %3-17 olarak bildirilmiştir ve yoğun bakım ve yanık üniteleri gibi birimlerde %20-40 arasında değişmektedir. Gelişmemiş ülkelerde sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda hastane enfeksiyonu gelişme riskinin gelişmiş ülkelere oranla 2-20 kat arttığı bulunmuştur (16).

Hastane enfeksiyonları için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar hastaya ait (prematür doğum ve düşük doğum ağırlığı, ileri yaş, immünyetmezlik, invaziv araç kullanımı, obezite, yanık, travma), hastaneye ait (ameliyathane koşulları, hastanede yapım-onarım çalışmaları) ve sağlık çalışanlarına ait (el hijyeni kurallarına uyum oranı, ameliyat ve invaziv uygulamalar esnasında oluşan komplifikasyonlar) risk faktörleri olarak sayılabilir. Gelişen imkanlara ve yaşlı nüfusun artışına da bağlı olarak yoğun bakım ihtiyacı olan ve/veya bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısının artışı ile hastane enfeksiyonu gelişme riski artmaktadır. Bu nedenlerle hastane enfeksiyonları tüm dünyada hasta güvenliğini tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (16).

A. Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE), tüm önlemlere rağmen hastane enfeksiyonlarının %30'unu oluşturur (17). CAE cerrahi girişim sonrası veya cerrahi girişim dışı invaziv işlemler sonrasında gelişebilir. Bu enfeksiyonlar tutulumun derinliğine göre sınıflandırılır, klinik ve/veya mikrobiyolojik parametreler kullanılarak tanısı konur (18).

CAE yüzeyel veya derin olarak da ikiye ayrılır. Ayrıca CAE yüzeyel-insizyonel, derin-insizyonel ve organ-boşluk olmak üzere üç alt gruba ayrılır (19).

Daha önceden derin yara enfeksiyonları olarak adlandırılan ve yüzeyel yumuşak dokularla ilgili olmayan enfeksiyonlar şimdi Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre organ/boşluk cerrahi alan enfeksiyonları olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre intrakraniyal enfeksiyonlar, menenjit, beyin apsesi, spinal apse ve dura enfeksiyonu da organ/boşluk enfeksiyonu olarak tanımlanır (18).

A.I. Organ Boşluk CAE

Organ veya boşluk CAE, insizyon dışında ameliyatta açılan veya manipüle edilen herhangi bir anatomik organ veya boşluğu ilgilendirir. Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant olsun ya da olmasın ameliyattan sonraki 30-90 gün içinde gelişen, ameliyata bağlı ortaya çıkan, ameliyat sırasında açılan veya manipüle edilen, insizyon dışında kalan anatomiye (organ veya boşlukları) ilgilendiren ve aşağıdakilerden en az birinin olduğu enfeksiyon organ/boşluk CAE olarak ele alınır:

1. Organ veya boşluğa yerleştirilmiş bir drenajdan pürülan drenaj gelmesi
2. Organ veya boşluktan aseptik olarak alınan sıvı veya dokuda mikroorganizmanın üretilmesi
3. Doğrudan doğruya muayenede, yeniden ameliyatta, histopatolojik ya da radyolojik incelemede organ veya boşlukta apse veya enfeksiyona ilişkin diğer belirti ve bulguların olmasıdır (18).

B. Nozokomiyal Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

B.I. Sınıflandırma

Nozokomiyal merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları lokal veya yaygın enfeksiyonlar şeklinde görülür. Nozokomiyal MSS enfeksiyonları genellikle daha önce yapılmış cerrahi girişimin, kafatasının ya da omurganın bütünlüğünü bozan diğer işlemlerin varlığına veya yokluğuna göre sınıflandırılmaktadır. Beyin cerrahisi işlemlerini takiben gelişen lokal süpüratif

enfeksiyonlar; parankimal beyin apseleri, subdural ampiyem, epidural apse, subgaleal koleksiyon, kafatası veya omurganın osteomyeliti ve diskittir (Tablo-1) (19).

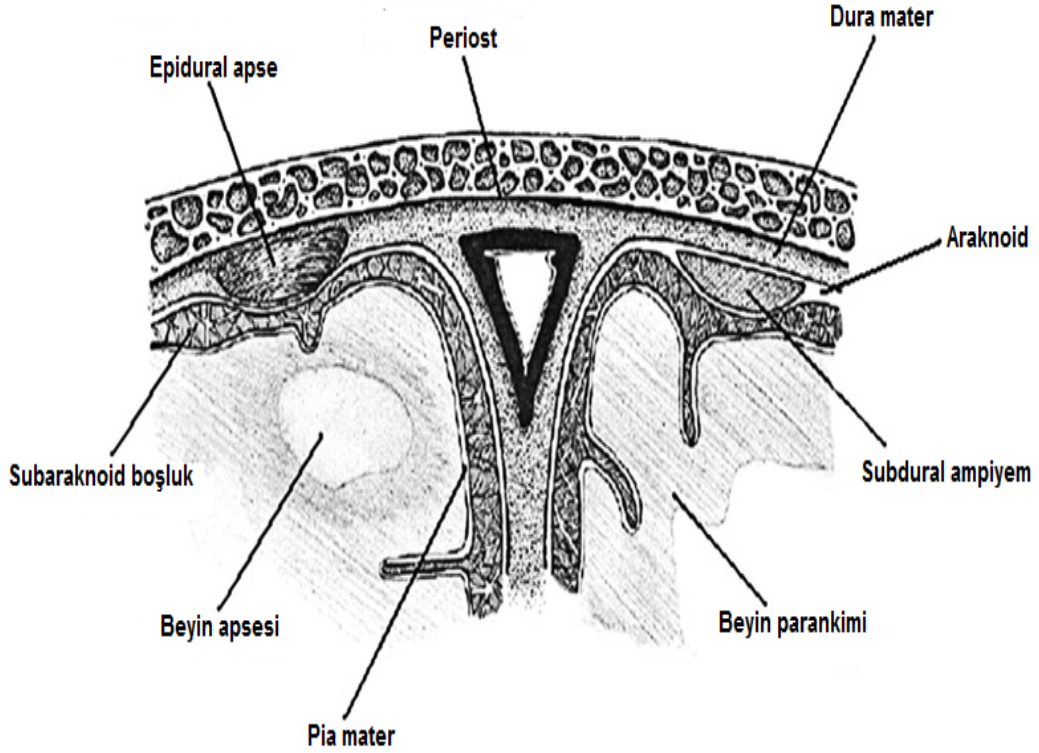
Tablo-1: Nozokomiyal merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (18)

Cerrahi girişim sonrası	Cerrahi dışı
Cerrahi yara enfeksiyonları Yüzeyel Derin	Komşuluk yolu ile veya hematojen Epidural apse Subdural ampiyem
Lokal süpüratif enfeksiyonlar Osteomyelit Diskit Subgaleal koleksiyon Epidural apse Subdural apse Beyin apsesi	Beyin apsesi Menenjit Meningoensefalit
Yaygın enfeksiyonlar Menenjit Ventrikülit Meningoensefalit	

Cerrahi sonrası MSS enfeksiyonu intrakraniyal enfeksiyon (beyin apsesi, epidural apse, subdural ampiyem, ensefalit), menenjit veya ventrikülit ve menenjit olmadan spinal apseyi kapsar (Şekil-1) (16,20).

Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Nosocomial Infection Survey"e (NNIS) katılan hastanelerde uygulanmak üzere 1987 yılında CDC tarafından bir dizi tanımlar geliştirilmiş ve Ocak 1988'de uygulanmaya başlamıştır (21). Bu tanımlar, daha sonra dünyanın her yerinde birçok hastane enfeksiyonu kontrol programına uyarlanmıştır. Cerrahi yara enfeksiyonlarının tanımı 1992 yılında gözden geçirilmiş ve yeniden düzenlenmiştir (22). NNIS sisteminin adı 2005 yılında National Healthcare

Safety Network (NHSN) olarak değiştirilmiştir. CDC' nin hastane enfeksiyonu tanı kriterleri son olarak 2015 yılında güncellenmiştir (18).



Şekil-1: İntrakraniyal MSS enfeksiyonları

Nozokomiyal enfeksiyonların tanımlanmasında mümkün olduğu kadar çok duyarlı ve özgül parametrelere ihtiyaç vardır. Ne yazık ki kolonizasyon ve aseptik inflamasyon gibi faktörler altın standartların konulmasını engellemektedir (19).

Enfeksiyon olarak kabul edilmeyen kolonizasyon ve inflamasyon tanımları aşağıda sunulmuştur:

► Kolonizasyon: Mikroorganizmaların cilt, mukoza, açık yara, salgı veya sekresyonlarda bulunması, ancak enfeksiyona ait klinik belirti veya bulguya neden olmaması durumu

► İnflamasyon: Dokunun travma veya enfeksiyöz olmayan ajanlarla (örneğin kimyasallara verdiği yanıt), uyarıya yanıtı (23).

CDC kriterlerine göre nozokomiyal MSS enfeksiyonu tanı kriterleri:

A) İntrakraniyal enfeksiyon (beyin apsesi, subdural veya epidural enfeksiyon, ensefalit v.s.) için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. Beyin dokusu veya duradan alınan kültürde mikroorganizma üremesi

2. Ameliyat sırasında veya histopatolojik incelemede abse veya intrakraniyal enfeksiyona ilişkin bulguların saptanması

3. Başka nedenlerle açıklanamayan baş ağrısı, sersemlik, ateş (>38°C), fokal nörolojik belirtiler, bilinç durumunda değişiklik veya konfüzyondan ikisinin bulunması ve aşağıdakilerden biri:

▶ İğne aspirasyonu ile, cerrahi sırasında veya otopside biyopsi ile alınan beyin veya abse dokusunun mikroskopik incelemesinde mikroorganizma görülmesi

▶ Kan veya idrarda kültür dışında antijen testi, PCR gibi diğer tanısal testlerde pozitiflik

▶ Enfeksiyona ilişkin radyolojik bulgular

▶ Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresi veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört katı artış

B) Menenjit veya ventrikülit tanısı için aşağıdaki kriterlerden biri bulunmalıdır:

1. BOS'dan mikroorganizma izole edilmesi

2. Başka nedenlerle açıklanamayan aşağıdaki belirtilerden en az ikisinin bulunması:

▶ Ateş (>38°C) veya baş ağrısı,

▶ Meningeal belirtiler

▶ Kraniyal sinir tutulumu

Ayrıca aşağıdakilerden en az birinin olması:

a) BOS'da lökosit artışı, protein düzeyinde yükselme ve glukozda düşme

b) BOS Gram boyamasında mikroorganizmanın görülmesi

c) Kan kültüründen mikroorganizma izole edilmesi

d) BOS kan veya idrarda kültür dışında yapılan tanısal testlerde poziflik

e) Patojene özgü tanısal tek IgM antikor titresini veya iki serum örneğinde IgG tipi antikorlarda dört kat artış (18).

BOS şant enfeksiyonları takıldıktan sonra 90 gün içinde gelişirse CAE, daha sonra ya da tekrar manipülasyon sonrası gelişmişse MSS menenjit olarak rapor edilmelidir. Menenjit ve ensefalit birlikteliği varsa da menenjit olarak, menenjit beyin apsisi birlikte ise intrakraniyal enfeksiyon olarak rapor edilmelidir. Spinal apse veya menenjit birlikte ise spinal apse olarak değerlendirilmelidir (18).

C) Menenjit olmaksızın spinal abse (SSS veya komşu kemik yapılarında tutulum olmaksızın spinal epidural veya subdural boşluğun apsisi) tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalıdır:

1. Spinal epidural veya subdural boşluktaki apsenin kültüründe mikroorganizma izole edilmesi

2. Anatomik veya histopatolojik incelemede spinal epidural veya subdural boşlukta apse görülmesi

3. Başka nedenlerle açıklanamayan ateş (>38°C), sırt ağrısı, lokal hassasiyet, radikülit, paraparezi veya paraplejidin birinin bulunması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

► Radyolojik görüntülemelerde spinal apsisi tespit edilen hastanın kan kültüründe mikroorganizma üremesi

► Spinal apseye ilişkin radyolojik bulgular (myelografi, ultrason, tomografi, manyetik rezonans veya diğerleri) (16).

Hastalarda dura defekti oluşturan cerrahilerden sonra yakın dönemde gelişen aseptik menenjit bakteriyel menenjitten daha siktir. Bu duruma kan ve kan yıkım ürünlerinin sebep olduğu düşünülmektedir (14). Postoperatif menenjit açısından değerlendirilen hastaların %70'inde kanamaya bağlı aseptik menenjit geliştiği tespit edilmiştir (24).

Aseptik menenjit ile bakteriyel menenjit ayrımı araknoidit ve hidrosefali gibi uzun dönem komplikasyonları önlemek açısından önemlidir. Çünkü aseptik menenjit tedavisinde kortikosteroid kullanılır. Yabancı cisim

bulunması ve steroid kullanımı öyküsü tanıyı güçleştirir. Özellikle posterior fossa girişimlerinde aseptik menenjit daha fazla görülür (25).

Beklenen yaşam süresinin uzaması ve görüntüleme tekniklerinin gelişmesi nedeni ile MSS enfeksiyonları giderek daha fazla oranda tanı almakta, postoperatif aseptik menenjit ile nozokomiyal menenjit ayrımı kolay yapılamadığından antibiyotik kullanımı artmaktadır. Beyin cerrahisi operasyon sayısı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanım oranı arttığından nozokomiyal menenjitler sorun haline gelmektedir (20,26). Özellikle bakteriyel menenjitte mortalite ve morbidite yüksek olduğundan hızlı tanı ve tedavi önemlidir (20).

B.II. Nozokomiyal Menenjitte Patogenez

MSS inflamasyonu, patojenle savunma mekanizmaları arasındaki etkileşim sonucunda ortaya çıkar. Savunma mekanizmaları ise granülositler, lenfositler, monositler ve sitokinlerdir (27).

Beyin cerrahisi operasyonları merkezi sinir sistemi savunma mekanizmalarını bozan ve konağı enfeksiyonlara duyarlı hale getiren bir durumdur (28).

MSS mikroorganizmaların girişinden kan beyin bariyeri, kafatası ve leptomeninksler ile korunur. Bu bariyerlerden herhangi biri bozulduğunda menenjit gelişme riski artar (29).

MSS enfeksiyonlarında bakteriler konaktaki cerrahi veya girişim sonrasında bütünlüğü bozulmuş olan anatomik savunmaları aşarak pia ve araknoid boşluğu geçer. Bakterilerin polisakkarit tabakası ve kompleman regülasyon proteinleri bakteriyi konağın kompleman sisteminden koruyarak kan-beyin bariyerini geçmelerini sağlar (30). Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit, Gram pozitif bakterilerin peptidoglikan-teikoik asit tabakasının meningeal inflamasyonun en kuvvetli indükleyicileri olduğu gösterilmiştir (31). Kan-beyin bariyeri sıkı endotel hücrelerinin oluşturduğu penceresiz kapiller damarlardan oluşmuştur ve intravasküler alandan beyin parankimine pasif difüzyonu önler (30). Kan-beyin bariyeri patojenlere karşı koruyucudur. BOS akımının subaraknoid alanda ventrikülden vasküler sisteme olması da enfeksiyonun önlenmesinde önemlidir (32). MSS'de

immünoglobulin düzeyi daha az ve kompleman savunması nispeten daha zayıftır, MSS enfeksiyonlarında klinik komplikasyonlar daha çok lökosit fonksiyonları sonucu oluşur. Lökositlerin BOS'a geçiş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kemotaktik faktörler, intersellüler adezyon molekülü-1 gibi spesifik adezyon molekülleri selektin ve integrinler, adheransta ve lökosit göçünde önemli olabilir (31).

MSS enfeksiyonunda sitokinlerin rolü TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın nötrofillerin MSS'ye göçünü sağlaması ile başlar. Lökositler, astrositler, endotel hücreleri, perivasküler makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6) kan beyin bariyerinin bozulmasına ve sonuç olarak intrakraniyal basınç artışına, vazojenik beyin ödeme, ve serebral kan akımında bozulmaya neden olurlar (30,33). Son olarak kemokinler ve IL-8 gibi kemoatraktan sitokinler, monosit kemoatraktan protein 1 ve kemokin ligand (CCL2) lökositlerin beyin parankimine göçünü ve diğer proinflamatuvar maddelerin üretimini sağlayarak kan beyin bariyerini düzenler (30).

Özetle, bakteriler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-16 gibi yerel sitokin ve kemokin salınımını artırarak inflamasyonu indüklerler. Bunlar da lökositlerin BOS'a geçişinde rol oynar ve pleositoz gelişir (8).

B.III. Nozokomiyal Menenjitlerde Epidemiyoloji

Başlıca nozokomiyal MSS enfeksiyonları en sık ~%60 yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonları, ~ %20 nozokomiyal menenjitler, daha az olarak da apseler ve şant enfeksiyonları şeklindedir (34-36). Ayrıca, nozokomiyal MSS enfeksiyonlarının %91'ini menenjit, %8'ini intrakraniyal süpüratif enfeksiyonlar ve %1'ini spinal apseler oluşturmaktadır (19,37).

Beyin cerrahisi sonrası menenjit insidansı %0,3-%0,8'dir (38). Antibiyotik profilaksisi almayan hastalarda %10'a ulaştığı bildirilmiştir (20). Nozokomiyal menenjitler tüm nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık %0,4'ünden sorumludur (35,39,40). Ancak Boston Massachusetts Hastanesi'nde yapılan ve 27 yılı kapsayan bir çalışmada akut bakteriyel menenjitlerin %40'ını nozokomiyal menenjitlerin oluşturduğu; bunların da

%81'inin operasyondan veya kafa travmasından sonra ilk bir ay içinde gerçekleştiği belirtilmiştir (41).

Ventriküler şant enfeksiyonları hariç beyin cerrahisini takiben gelişen menenjit olgularının çoğu postoperatif erken dönemde tanımlanır (34). Bunların 1/3'ü cerrahi sonrası birinci haftada, 1/3'ü ikinci haftada, geri kalanı ise ikinci haftadan sonra hatta yıllar sonra da gelişebilir (36). Gerçekte şant enfeksiyonlarının çoğunda bakteriler cerrahinin ilk iki ayı içinde, genellikle de perioperatif dönemde MSS'ye girer (32).

Durand ve ark. (41) 197 bakteriyel menenjit atağında hastaların %97'sine hastaneye kabulden 48 saat sonra veya taburcu olduktan sonra bir hafta içinde geliştiğini belirtmişlerdir.

Cerrahi işlemler ile ilgisi olmayan nozokomiyal menenjitler ise daha değişken bir zamana sahiptir. BOS sızıntısı ile birlikte olan posttravmatik bakteriyel menenjitler başlangıçtaki kazadan sonra aylar ile yıllar içinde gelişebilir (29).

B.IV. Nozokomiyal Menenjitlerde Risk Faktörleri

Beyin cerrahisi hastaları hem cerrahi sırasında, hem de sonrasında enfeksiyonlara karşı risk altındadır. Hastanın doğal florası ya da ekzojen bakterilerin tamamen eradike edilememesi ile önceden deride bulunan *S.aureus* ya da koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) uygun cilt hazırlığı yapılmazsa cerrahi insizyon ile MSS'ye geçebilir. Ayrıca stafilokok ya da Gram negatif bakteriler cerrahi işlem ya da postoperatif bakım sırasında hastane personeli aracılığı ile hastalara geçebilir, operasyon ile ilişkisiz bir bakım sonucu da hastane enfeksiyonu gelişebilir (örneğin üriner kateter girişimi ile idrar yolu enfeksiyonu, mekanik ventilasyon ile ventilatör ilişkili pnömoni v.s.) (32).

Nozokomiyal MSS enfeksiyonları arasında en fazla riski olan üç grup beyin cerrahisi hastaları (ventriküler şantlı ya da şantsız özellikle kafa travması geçiren hastalar), yenidoğanlar (özellikle neonatal yoğun bakım ünitesi'nde yatan hastalar) ve tanısal ya da tedavi amacı ile MSS'ye girişim uygulanan hastalardır (32).

Beyin cerrahisi kliniklerinde gelişen enfeksiyonlarda risk faktörleri retrospektif olarak yapılan çalışmalarda tanımlanmış, risk indeksi skorlaması geliştirilmiştir. Glasgow Koma Skoru (GKS) 10 ya da altında olması, intrakranial basıncın 20 mmHg'den yüksek olması, acil cerrahi girişim uygulanması, BOS drenajı olması, BOS sızıntısı ve yara yerinin tamamen tıraşlanması, erken reoperasyon derin yara enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (34,35,42). Bu faktörlere ek olarak hastaya ait immünsupresyon, diyabet gibi konak faktörleri yanı sıra, operasyonun tipi, operasyonun süresi ve uygulanan girişimsel araçların kalma süreleri de önemlidir (43).

Beyin cerrahisi operasyonu olacak hastalarda cerrahi sırasında operasyon alanındaki mikroorganizmanın MSS'ye direkt ulaşma riski vardır. Ayrıca enfekte cerrahi alandan direkt yayılma ya da herhangi bir enfeksiyon alanının sebep olduğu bakteriyemi sırasında ölü dokularda bakterinin üreme imkanı vardır. Postoperatif MSS enfeksiyonu riski operasyon zamanının uzaması ve operatif işlem sayısının artması ile ilişkili olduğu söylenebilir de veriler yeterli değildir. Ayrıca nöroşirürji kliniklerindeki çoğul dirençli organizmaların sebep olduğu MSS enfeksiyonlarının uygunsuz antibiyotik kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (32).

NNISS tarafından verilen bilgilere göre kraniyotomi sonrası MSS enfeksiyonları tüm MSS enfeksiyonlarının %8'ini kapsar (38). Kraniyotomi sonrası %0,8-1,5 oranında bakteriyel menenjit gelişebilir (34). Kraniyotomi yapılan hastalarda bakteriyel menenjit riski spinal cerrahiye göre çok daha fazladır. Antibiyotik profilaksisi verilmesi yüzeysel insizyonel enfeksiyon riskini azaltsa da, kraniyotomi sonrası menenjit riskini azaltmadığı bulunmuştur. Cerrahi tekniklerle beyin omurilik sıvısının sızıntısının önlenmesi postoperatif menenjit riskini azaltır. Kraniyotomi sonrası menenjit riskini artıran diğer etkenler ise önceden enfeksiyon varlığı ve operasyon süresinin 4 saatten uzun olmasıdır (36).

İntraventriküler kateterlere bağlı menenjit riski ise %4-17 arasındadır. Kateter ile ilişkili enfeksiyonların çoğu ilk üç ayda gelişebilmektedir (44,45). Enfeksiyon özellikle kafa içi basıncını monitörize etmenin bir komplikasyonu

olarak da ortaya çıkar. Kafa içi basıncının monitörizasyonu ile ilgili enfeksiyonların riskini azaltmak için aletin aseptik olarak yerleştirilmesi, mümkün olan en kısa sürede, tercihen beş günden önce çıkarılması ve kapalı sistemin devam ettirilmesi önerilmektedir. Kullanılan monitörün tipi de enfeksiyon hızını etkilemekte ve intraventriküler monitörlerin en yüksek, epidural monitörlerin ise en düşük enfeksiyon hızına sahip olduğu bildirilmektedir (32).

Kateter kolonizasyonu en büyük risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda EVD kateter ilişkili enfeksiyon insidansı %2-27 arasındaki oranlarda bildirilmektedir (34,41,46). EVD kateter varlığının enfeksiyon gelişme süresini kısalttığı, yapılan çalışmalarda 11 gün üzerinde kalan kateterlerde enfeksiyon oranının 4 kat arttığı gösterilmiştir (41). Yapılan bir çalışmada beş günden daha uzun süre duran eksternal kateterlerin menenjit riskini artırdığı belirtilse de (47), başka bir randomize kontrollü çalışmada sürenin menenjit riski ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (48).

Kateterler mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır (14). Kateter ile ilişkili MSS enfeksiyonlarında etkenler genelde ciltte kolonize olan koagülaz negatif stafilokoklardır (14,26,39). Kontaminasyona çok sık rastlandığından izole edilen etken mümkünse lomber ponksiyon ile alınan BOS örneğinde üretilerek teyit edilmelidir (14).

Eksternal lomber kateterler daha çok normal basınçlı hidrosefali tedavisinde kullanılır ve menenjit %5 oranında görülür (29).

Ventriküloperitoneal (V-P) şant kateterleri hidrosefalisi olan hastalarda BOS drenajı sağlanması için yerleştirilir. V-P şant komplikasyonları genellikle kanama, mekanik obstrüksiyon ve enfeksiyondur. Ventriküler şantı olan hastalar hem toplumdan hem de hastaneden kazanılmış enfeksiyonlar açısından risklidirler. Şant takılan ya da revizyon yapılan hastaların %10-20'sinde şant enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Önceki işlem sayısının ve MSS'ye çoklu girişim yapılmasının enfeksiyon hızı ile birlikte olmadığı 289 şant hastasını içeren bir çalışmada bildirilmiştir. Aynı çalışmada altta yatan hastalık, şant tipi, valvin olması ya da olmaması, valv tipi, kateterin sağ atriumdaki derinliği ile herhangi bir birliktelik de

gösterilmemiştir (32). Ventriküler şant enfeksiyonlarının etkeni genellikle normal deri flora elemanları, özellikle de *S.epidermidis*'dir. V-P şant yerleştirilmesi sonrasında ekstraselüler sıvıdan kaynaklanan glikoproteinler şant etrafında proteinöz bir matriks oluştururlar; bu bölgede bakteri kolonizasyonu olur ve enfeksiyon gelişebilir. Bu durumda kateterin çıkarılması ve uygun antibiyotik kullanımı beyin hasarını önleyebilir (8).

MSS'ye operasyon yapılmadan herhangi bir işlem uygulanması da enfeksiyon kaynağı olabilir. Lomber Ponksiyon (LP), spinal anestezi, BOS rezervuarının kullanılması (Ommaya) gibi işlemlerde daha az da olsa enfeksiyon riski vardır (32). LP yapılan hastalarda ise menenjit riski 50.000 olguda birdir (49). Kontamine intratekal ilaç uygulamaları da nozokomiyal menenjite neden olabilir. Cilt dezenfeksiyonunda kullanılan solüsyonların kontaminasyonu ile de nozokomiyal menenjit olguları bildirilmiştir (32).

Ayrıca kafa travması tekrarlayan bakteriyel menenjitin en sık sebebidir (29). Kafa travması sonrası açık kırık olan hastalarda %2-11 oranında menenjit komplikasyonu gelişebilir (49). Kafa tabanı kapalı kırıklarında sinüslere açılmışsa özellikle ilk 11 gün içinde %25 oranında menenjit geliştiği bildirilmiştir (50,51).

B.V. Nozokomiyal Menenjitlerde Tanı

Nozokomiyal menenjit tanısı için öncelikle menenjitten şüphelenmek ve BOS analizi ile bunun desteklenmesi gerekir (19,37,41). Nozokomiyal akut bakteriyel menenjitte menenjitin klasik klinik bulguları çoğu zaman görülmez, altta yatan hastalığın nörolojik bulguları ile veya operasyon sonrası bilinç değişikliği ve meningeal irritasyon bulguları bakteriyel menenjit ile karışabilir (14,40,52). Nozokomiyal menenjitte meningeal irritasyon bulguları hastaların yaklaşık %50'sinde olmayabilir, şant enfeksiyonlarında sadece halsizlik ve ateş ilk bulgu olabilir (29,53). Ateş ve bilinç değişikliğindeki düzelmelerin beklenildiğinden yavaş olduğu durumlarda da menenjit düşünülmelidir (52).

Nozokomiyal menenjit bulguları arasında en sık ateş yüksekliği olsa da cerrahi sonrası görülebildiği için spesifik bir bulgu değildir. Operasyonlardan sonra ilk 48 saatte venöz tromboz ve pulmoner atelektazi gibi enfeksiyon dışı nedenlere bağlı ateş görülür. Uzamış cerrahi, iskemik

bulgular, intrakraniyal yer kaplayan lezyonlar, hidrosefali, nöbet gelişmesi ve üçüncü ventrikülde kanama da ateşe neden olabilir (54).

MSS enfeksiyonlarının hastane ya da toplumdan kazanılmış olduğunun bilinmesi zordur. Bu daha önceden kafa travması ve ardından menenjit gelişmesi arasındaki inkübasyon periyodunun belirsizliğinden kaynaklanır, örneğin ventriküler şantın implantasyonu ile şant enfeksiyonu gelişimi arasında ne kadar süre geçmesi gerektiği belirsizdir (32).

Menenjit düşünülen tüm hastalarda tanı için BOS Gram boyaması ve kültürünün yapılması, hücre sayısı ve tipine, BOS proteine ve BOS ve eş zamanlı kan şekere bakılması önerilmektedir (52).

Toplumdan kazanılmış menenjitlerde olduğu gibi nozokomiyal menenjit olgularında da BOS'da lökosit sayısı artışı, nötrofilik pleositoz, BOS glukoz düzeyinde azalma, protein düzeyinde artış beklenir. Nozokomiyal menenjit olgularının çoğunda BOS protein düzeyi 100 mg'dan fazla olup, glukoz seviyesi 40 mg'dan daha az veya eş zamanlı bakılan kan şekerinin 1/2'sinin altındadır (19,32,37).

Beyin cerrahisi hastalarında BOS pleositozunda değişik oranlarda artış olmaktadır. Bu değişiklik; altta yatan hastalığa, cerrahi işleme (aseptik menenjit) veya MSS bakteriyel enfeksiyonuna bağlı olabilir (6).

Durand ve ark. (41) tarafından tanımlanan kültür negatif 72 nozokomiyal menenjit atağında, hastaların %97'sinde BOS'da lökosit sayısı mm³'te 300'den fazla bulunmuş ve %96'sında %50'den fazla nötrofil saptanmıştır.

Nozokomiyal menenjit düşünülen hastalarda BOS pleositozunun bakteriyel menenjit girişim veya kanamaya sekonder pleositoza bağlı olup olmadığının BOS kültür sonuçlanana kadar ayırımını yapmak zordur, BOS bulguları çoğu zaman benzerdir (1,14). Örneğin, BOS'da lökosit yüksekliği, glukoz düşüklüğü ve protein yüksekliği gibi klasik bulgular olmadan da şant enfeksiyonu görülebilir. Ventriküler yüzeyin kateter ile mekanik irritasyonu ve koroid plexustaki kanamalara bağlı BOS hücre sayısı/protein yüksekliği görülebilir (8).

Ayrıca hücre sayımının nozokomiyal menenjitte duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olan bir prospektif çalışmada BOS kültüründe üremesi olan hastaların %22'sinde pleositoza rastlanmamıştır (55). Semptomların başlangıcından sonra 12 saat içinde alınan BOS örneklerinde lökosit artışı görülmeyebilir, genelde 24 saat sonra tekrar değerlendirildiğinde lökosit artışı görülür (14).

Altta yatan hastalık ve yapılan cerrahi girişime bağlı olarak BOS hücre sayısı, protein ve glukoz oranlarında beklenen değişikliklerin ya da düzelmelerin olmayacağı da unutulmamalıdır. Bazı çalışmalarda Gram negatif bakteriler ile koagülaz negatif stafilokok (KNS) etkenleri arasında BOS glukozu açısından karşılaştırıldığında gram negatif bakterilerde daha düşük bulunmuştur. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ise inflamatuvar reaksiyonlar maskelenmiş olabilir veya enfeksiyöz olmayan tablolar nedeni ile anormal BOS bulguları görülebilir (52).

Kesin tanı etkenin BOS kültüründen izolasyon ve tanımlanması ile konmaktadır (14,52,56). Ancak bakteriyel menenjitlerin %11-30'unda kültürde üreme olmayabilir, bu oran nozokomiyal menenjitlerde daha sıktır (42). Operasyon öncesi farklı amaçlar için kullanılmış olan antibiyotikler de BOS kültür sonuçlarını etkiler (25).

BOS'da bakteriyel üremesi olan hastalarda Gram boyamada %70 oranında bakteri görülmez (3,14). Bu nedenle opere edilen ve BOS'da lökosit tespit edilen hastalara sonuçlar tamamlanıncaya kadar antibiyotik tedavisi verilmesi gerektiğinden postoperatif erken dönemde gelişebilecek enfektif komplikasyonları gösteren, cerrahi travmadan etkilenmeyen, bakteriyel enfeksiyonlara özgül, aynı zamanda uygun antibiyotik tedavisi sonrasında tedaviye hızlı cevap veren bir enfeksiyon göstergesi üzerinde arayış ve araştırmalar halen devam etmektedir (1,10,14). Bu amaçla BOS'da laktat, ferritin, amino asitler, C-reaktif protein, endotoksin, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler araştırılmıştır (14).

B.VI. Nozokomiyal Menenjitlerde Etiyoloji

Nozokomiyal MSS enfeksiyonlarının yaklaşık dörtte üçünde Gram negatif basiller ve stafilokoklar etkindir. Toplumdan kazanılmış menenjitlerin en sık iki etkeni olan pnömokok ve *N.meningitidis* nozokomiyal MSS enfeksiyonlarının %1'inden azında etkindir. Bir çalışmada araştırmacılar Gram negatif bakterilerin %69, stafilokokların %19'unda etken olduğunu bulmuşlardır (19).

Altta yatan hastalığa ve yapılan cerrahi tekniğe göre menenjit etkenleri de değişmektedir (29). Nozokomiyal menenjitte en sık etken olan patojenler; koagülaz negatif stafilokoklardır (26,29,35). Diğer patojenler ise *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella spp.*, *Propionibacterium acnes* ve streptokoklardır (14,16).

Ancak; Palabıyıköğlü ve ark. 49 nozokomiyal menenjit tanılı hastada %61 Gram negatif basil ve %39 Gram pozitif bakteri tespit etmişlerdir (57). Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise en sık etken *Staphylococcus aureus* daha sonra *Acinetobacter spp.* ve *S.epidermidis* olarak bulunmuştur (58).

Nozokomiyal menenjitte *Acinetobacter spp.* giderek artan öneme sahiptir, çoğunlukla gelişmiş ülkelerde etken olarak saptanmaktadır (59). Yapılan bir çalışmada ikinci en sık etken olarak tespit edilmiştir (26). Ayrıca *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens* ve *Citrobacter freundii* gibi sık görülmeyen etkenler de menenjite neden olabilmektedir (40).

Penetran travma ve kafa tabanı kırıklarına bağlı menenjitlerde ise en sık etkenler stafilokoklar ve Gram negatif basiller, yabancı cisim yerleştirilen hastalarda cilt flora bakterileri; KNS ve *Propionibacterium Acnes* en sık etkindir. Çalışmalarda şant enfeksiyonlarının %75'inde stafilokokların etken olduğu gösterilmiştir. Gram negatif basillerin ise enfeksiyonların %25'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir (32).

B.VII. Nozokomiyal Menenjitlerde Tedavi

Gereksiz antibiyotik kullanımı lokal antibiyotik direncini, maliyeti ve diğer nozokomiyal enfeksiyonların riskini artırır (1). Diğer yandan nozokomiyal menenjitte mortalite %3-21 arasında değişmektedir (2).

Prognozu etkileyen en önemli faktör ise etkene yönelik doğru antibakteriyel tedavi seçimidir (35,40). Nozokomiyal menenjitlerde hastane florası göz önünde bulundurularak antibiyotik seçimi yapılmalıdır (35). Ayrıca nozokomiyal MSS enfeksiyonlarının tedavisinde diğer önemli bir nokta kullanılan antibiyotiklerin kan-beyin bariyerini geçebilmesi ve yeterli konsantrasyonlara ulaşabilmesi gerekliliğidir. Direnç durumu nedeniyle zaten kısıtlı olan tedavi seçenekleri farmakokinetik özellikler nedeniyle daha da kısıtlanmaktadır (39).

Vankomisin ve sefepim/seftazidim veya vankomisin ve meropenem nozokomiyal bakteriyel menenjit hastalarında önerilen ampirik tedavi seçenekleridir (26,42,57,60). Eş zamanlı dekzametazon kullanılması önerilmez, steroid kullanılması inflamasyonu azaltarak BOS'a antibiyotiklerin özellikle vankomisinin geçişini azalttığı deney hayvanlarında gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle cerrahi işlem yapılamayan ve etkenin eradikasyonunun yapılamadığı olgularda intratekal vankomisin verilmesi de önerilmektedir (60).

Genel olarak tedavi süresi gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlarda 14 gün ve gram negatif basil enfeksiyonlarında 21 gün olarak önerilmektedir, süre için hastanın kliniği ve laboratuvar parametreleri de değerlendirilerek karar verilmelidir (19,32,37,60).

Nozokomiyal MSS enfeksiyonları çok sık olmamasına rağmen ciddi sonuçlar doğurabilir. Nozokomiyal menenjit etkenleri, toplum kökenli menenjit etkenlerinden farklı olup, morbidite ve mortalite oranları oldukça yüksektir (34,42,61). Morbidite paresteziden kalıcı paraliziye kadar değişen derecelerde nörolojik hasar ile kendini göstermektedir. Tıbbi sorunları olan kritik hastalarda MSS enfeksiyonuna bağlı mortaliteyi saptamak da sıklıkla güç olmaktadır (34).

Mortalite ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda nozokomiyal menenjitte oranlar %16-35 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %20-47 arasında tespit edilmiştir (39,56).

Erken tanı, uygun antibiyotik seçimi ve hastanın metabolik durumunun yakın takibi hastanın yaşam süresini artırmak açısından önemlidir (40).

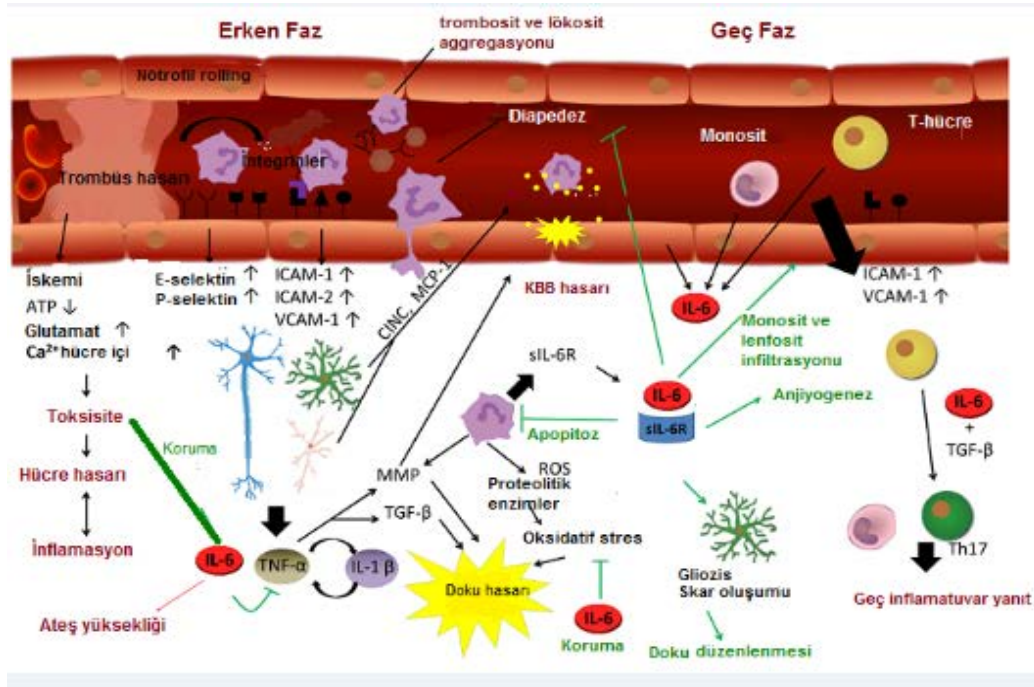
C. Sitokinler

Sitokinler; küçük moleküler ağırlıklı çözünebilir polipeptid veya glikoprotein yapısında aracı moleküllerdir. Bu moleküller bağışık yanıtın ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde yardımcı olan büyük ve karmaşık bir ağ oluştururlar. Moleküler ağırlıkları 8-45 kd arasında değişen bu gruptaki aracı moleküller arasında interlökinler, interferonlar, büyüme faktörleri ve kemokinler yer alır (62).

Lökositlerin birikmesi patojenlere karşı inflamatuvar yanıtın önemli bir parçasıdır. Aktive edilmiş lökositlerden ve mononükleer hücrelerden salınan enzimler, nitrik oksid ve reaktif oksijen radikalleri doku hasarına katkıda bulunur. Bakteriyel menenjitte lökositlerin periferik damarlardan MSS'ye geçişi sitokinler ve kemokinler aracılığı ile olmaktadır, fakat polimorfonükleer (PMN) lökosit hakimiyetinin patofizyolojisi ve tüm sitokin ağının mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmış değildir (11,12). Yakın tarihe kadar çok sayıda çalışmada bakteriyel menenjitte BOS'da IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ve MCP-1 gibi sitokin ve kemokinlerin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. Tanı için henüz belli bir sitokin olup olmadığı tanımlanamamıştır (10,13,27). Ayrıca subaraknoid kanamalarda da serum ve BOS'da sitokin seviyeleri artar (7).

İnflamatuvar polipeptidler (IL-1 ve TNF- α), bakterilerin peptidoglikan ve lipopolisakkaritleri ile karşılaştığında astrositler, endotel hücreleri ve monositlerden salınırlar. Bunlar da ELAM-1 ve CD62 gibi selektin ailesinin elemanlarının ortaya çıkmasını sağlar. Böylece endotel hücreleri uyarılarak ICAM-1 ve ICAM-2 gibi adezyon molekülleri ile 10-24 saat içinde uyarılmış olur. Sitokin salınımından sonra oluşan diğer adezyon molekülleri (ICAM-I ve

ICAM-2) aracılığı ile nötrofiller endotel hücrelerinden BOS'a geçer; PAF (platelet activating factor), lökotrienler, prostaglandinler ve toksik oksijen radikalleri salınır. Sonuç olarak kan beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi gelişir (Şekil-2) (27,63).



Şekil-2: TNF-α ve IL-6'nın beyin hasarındaki rolü

IL-6; IL-1 ve TNF-α tarafından uyarılan monositler, makrofajlar, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, hepatositler ve diğer birçok hücreler tarafından salgılanır. IL-6, TNF-α ve IL-1'den sonra salgılanır ve enfeksiyonun başlamasından bir kaç saat sonra serumda saptanmaya başlayarak günlerce dolaşımda kalabilir (64). İnterferon beta-2 ve B lenfosit uyarıcı faktör olarak da bilinir (65). IL-6 hem doğal hem de adaptif immüneye ait bir sitokindir. IL-6'nın asıl görevi B lenfositlerin olgunlaşmasını ve immüoglobülin sentezinin uyarılmasını sağlamaktır (10). IL-6 karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezlenmesini sağlayan en etkili uyarıcıdır. Diğer fonksiyonları arasında T hücrelerinin çoğalması ve sitotoksik T hücrelerinin farklılaşmasının başlatılması, hemopoetik kök hücrelerinin G⁰ fazından G¹

fazına aktivasyonu sayılabilir (66). Yüksek IL-6 seviyeleri bakteriyel menenjitte yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (14).

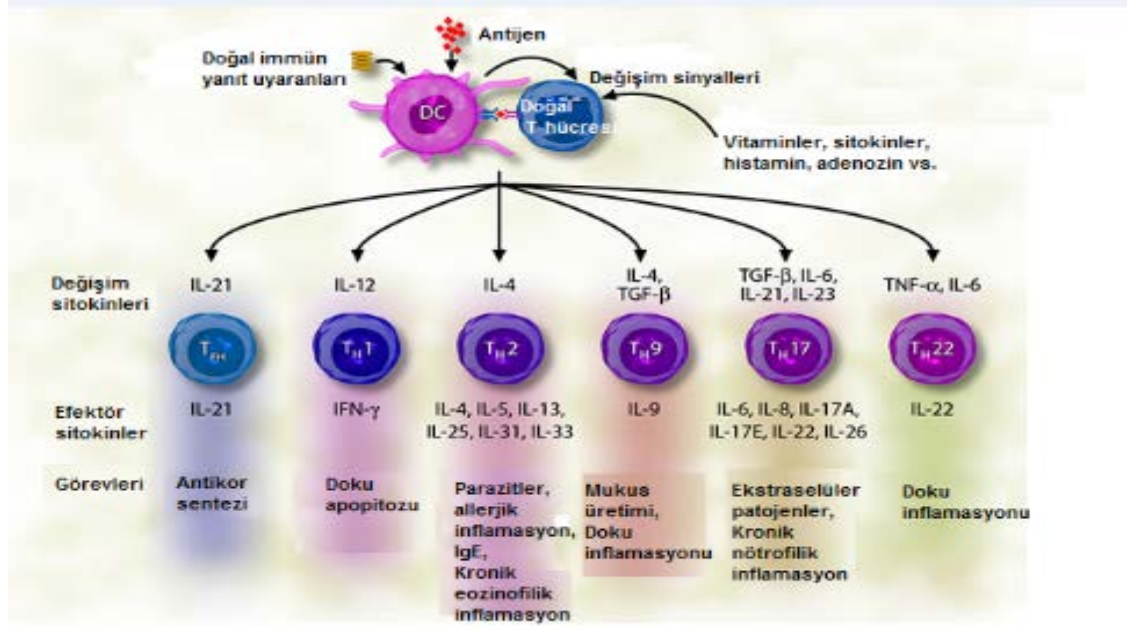
IL-8; monositler, makofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir ve inflamasyon bölgesine nötrofil göçünü sağlar (Şekil-3) (10,11,27). İntraserebral IL-8 uygulaması santral sinir sistemine çok sayıda PML göçüne neden olmaktadır (67). IL-8 nötrofillerin vasküler endotele integrinler aracılığı ile tutunmasında etkilidir (27). Bazı çalışmalarda BOS'daki yüksek IL-8 seviyeleri bakteriyel menenjit ile ilişkili bulunmuş, patofizyolojide başlangıç ve devamında rol oynadığı görülmüştür; fakat aseptik menenjitte rolü bilinmemektedir (10,27). Bazı çalışmalarda ise bakteriyel menenjit ile IL-8 seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır (11,68).

TNF- α aslında mononükleer fagosit hücreleri tarafından sentezlenir. Kan monositleri, pulmoner makrofajlar, Kupffer hücreleri, periton makrofajları, mast hücreleri ve natural killer cell (NK) hücreleri, beyindeki astrosit ve mikroglial hücreler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, PNL ve T lenfositleri de TNF- α üretebilir (68-70). TNF- α ve IL-1 bakterilerin peptidoglikan ve lippolisakkarit gibi hücre duvarı elemanlarının uyarması ile inflamasyonun başlangıcında ilk ortaya çıkan sitokinlerdir (Şekil-2) (27). TNF- α 'nın sitotoksite, antiviral aktivite, immün yanıt gibi etkileri vardır (13). TNF- α , lenfositleri ve diğer sitokinlerin sentezlenmesini uyarır, antijenik uyarının olduğu bölgeye diğer immün hücrelerin toplanmasına neden olur. İnterlökin-2 reseptörü gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonunu indükler, fosfolipaz A2'yi aktive ederek damar endotel hücrelerinden PG (prostoglandin) E2, PGI2 ve platelet activating factor (PAF) gibi araşidonik asit metabolitlerinin salınmasını sağlar (71). Bakteriyel sepsiste TNF- α düzeyinin yüksek olması prognozun kötü olduğunu göstermektedir (72).

TNF- α ilişkili apoptozun (TNF related apoptosis inducing ligand (TRAIL) MSS'ye lökosit geçişini düzenlediği düşünülmektedir (12). Bu hipoteze göre TRAIL periferden BOS'a PMN lökosit geçişini artırıp mononükleer hücre geçişini azaltmaktadır. TRAIL nöron apoptozunu azaltarak antiinflamatuvar etki oluşturmakta ve MSS enfeksiyonlarının sonuçlarını iyileştirmektedir (73). TNF- α 'nın biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık

10 dakikadır. Dolaşımdan hızla kaybolduğundan saptanması güçtür. Birçok çalışmada enfekte hastalarda TNF- α 'nın saptanma sıklığı %30–70 arasında bulunmuştur (74). İnflamasyon sırasında sitokinler sıra ile salındığından BOS alınma zamanı sitokinin maksimum üretilme zamanı ile eş zamanlı olmaması nedeni ile düşük sonuçlar bulunabilir (31). TNF- α ve IL-6 seviyeleri endotoksin verildikten sonra 2–3 saat içerisinde artış gösterir ve 24 saat sonra plazma değerleri ölçülemez seviyeye iner (75). Epileptik nöbetlerde BOS'daki yüksek TNF- α seviyesi de yükselir ve bakteriyel menenjitte de serumdaki yüksek TNF- α seviyeleri mortalite ile ilişkilidir (68). Ayrıca, genetik özellikler de patojenlere karşı immün yanıt farklılıklarına neden olmaktadır (76). Subaraknoid kanamada da bazı çalışmalarda TNF- α düzeyi artmış; bazılarında azalmış ya da ölçülemeyecek düzeyde bulunmuştur (7).

IL-17 güçlü bir proinflatuvar sitokindir ve hafıza CD4 +T hücreleri tarafından üretilir (Şekil-3). IL-17, özellikle Th17 salınan homodimerik yapıda bir sitokindir (11). Ayrıca CD8+ T hücreleri, gamadelta ($\gamma\delta$) T hücreleri ve NK hücreleri tarafından da yapılır. IL-17 matriks metalloproteinazların, nitrik oksit ve prostaglandin E2 üretimini artırarak inflamasyona bağlı yıkıma neden olur (77). IL-17 nötrofil prekürsörlerinin büyüme ve farklılaşması ile T hücre proliferasyonunu sağladığı bildirilmiştir (78-80). IL-17 sentezleyen $\gamma\delta$ T hücrelerin hem farelerde hem de insanda mikroorganizmalar tarafından tetiklendiği gösterilmiştir (81). TGF- β $\gamma\delta$ T hücrelerinin gelişiminde kilit rol oynar. Böylece IL-17 üretimini destekler ve IL-23, IL-17 ekspresyonunu artırır. IL-23/17 aksı gram pozitif ve gram negatif bakteri enfeksiyonlarına karşı konak yanıtında önemli bulunmuştur. IL-17 artar ve nötrofiller birikir (Şekil-3). Nötrofiller ve diğer miyeloid hücrelerin enfeksiyon alanında toplanmasına katkıda bulunur. IL-17 BOS'da IL-6, IL-8 ve GM-CSF üretimini de tetikler. IL-17, IL-8 üzerinden nötrofil aktivasyonunu da tetikler ve nöron harabiyetini artırır. Yapılan bir çalışmada IL-17 bakteriyel menenjit ve aseptik menenjitli olan hastalarda BOS'da arttığı bulunmuştur (11). Bu sonuçlarla uyumlu olmayan çalışmalar da vardır (82).



Şekil-3: IL-6, IL-8, TNF- α ve IL-17 görevleri

D. Laktat

Bakteriyel menenjitte bakteriler değişik oranlarda laktat üretirler, BOS laktat seviyesinin ~%10'u bakteriler tarafından üretilmektedir. Laktat kaynağının çoğu beyin dokusu glial hücreler ve nöronlardır. Bakteriyel menenjit beyin ödemi ile başlar, beyin kan akımında azalma olur ve inflamasyonla birlikte vazospazm ve tromboz oluşur. Bu mekanizma anaerobik glikolize neden olur. Salınan sitokinler de doku oksijenlenmesini azaltarak anaerobik ortamı artırıp laktat üretimine sebep olabilir. Laktat kan beyin bariyerine çok az miktarda geçtiğinden beyin hasarının önemli bir göstergesidir. BOS laktat seviyesi >6 mmol/L olan hastalarda bakteriyel menenjit, 4-6 mmol/L olan hastalarda kısmi tedavi edilmiş menenjit, <2 mmol/L olan hastalarda aseptik menenjit tanısı açısından değerli bulunmuştur. Yapılan bir meta analizde de BOS'da laktat seviyesi bakılması bakteriyel menenjit tanısında anlamlı bulunmuştur (2). Diğer belirteçler ile birlikte (BOS glukoz, BOS protein ve BOS lökosit sayısı) değerlendirildiğinde özgüllüğü ve duyarlılığı artmaktadır (1). Özellikle intrakraniyal girişim yapılan hastalarda BOS laktat seviyesi iyi bir belirteç olarak bulunmuştur (15). BOS

laktat seviyesi 4 mmol/L üzerinde olan EVDS ile takip edilen intrakraniyal kanamalı hastalarda MSS enfeksiyonu düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (83).

Laktat insan vücudunda iki stereoizomer şeklinde (D-laktat ve L-laktat) bulunur ve laktatlardan D-laktat insanda çok az miktarda bulunur (laktat seviyesinin %1-5'i). Fizyolojik koşullarda insan hücrelerinde sadece L-laktat üretildiği halde bakterilerde D-laktat ve L-laktat birlikte üretilmektedir (3). D-laktat normal steril vücut sıvılarında bulunduğu bakteriyel varlığını göstermektedir (84). Bu nedenle D-laktat bakteriyel menenjitin hızlı tanısında yardımcı olabilecek bir parametredir (3).

Değişik vücut sıvıları ile yapılan bir çalışmada BOS'da bakteriyel üreme olan hastalarda D-laktat seviyesi yüksek bulunmuştur (85). Bakteriyel ve aseptik menenjit ayırımında duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir (3).

Ayrıca postoperatif menenjit tanısı için serum ve BOS'da C-reaktif protein konsantrasyonu, serum prokalsitonin ile ilgili yapılan çalışmalar olsa da tanı koydurucu olmayıp yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (29).

Yapılan çalışmalarda BOS'da D-laktat, IL-6, IL8, IL17a ve TNF- α çalışılması; BOS hücre sayımı, Gram boyama ve bakteriyel kültür sonuçları ile karşılaştırıldığında bakteriyel menenjit, aseptik menenjit ve enfeksiyon dışı pleositoz ayırımı açısından anlamlı olarak bulunmuştur (2,3,12).

Bakteriyel menenjit tanısında; nükleik asit amplifikasyon testleri ve PCR (polimeraz chain reaction) gibi tekniklerle BOS'da çalışılan belirteçlerin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılabilir (86).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmada Mayıs 2013- Kasım 2013 tarihleri arasında Beyin Cerrahisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji tarafından menenjit ön tanısı ile alınmış olan ve alındıktan sonra ependorf tüplerine bölünüp mikrobiyoloji laboratuvarında -80 °C'de derin dondurucuda arşivlenmek üzere saklanan BOS materyalleri BOS sitokin (IL-6, IL-8, IL-17a ve TNF- α) ve D-laktat düzeyleri ölçülmek üzere çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 122 BOS örneği ve 18 yaş üzeri 104 hasta alındı. Farklı zamanlarda geçirilen menenjit atağı ayrı epizod olarak alındı. Hastaların dosyalarından ulaşılabilen BOS direkt bakı, Gram ve giemsa boyaması, BOS biyokimya değerleri (glukoz, eşdeğer kan şekeri, protein, klor, LDH), kültür sonuçları ve klinik bulguları retrospektif olarak incelendi. Örnekler pleositozu olan klinik ve labaratuvar olarak menenjit tanısı alan (grup 1), BOS'da menenjit dışı nedenlere (travma, girişim, tümör, kanama) bağlı pleositozu olan ancak menenjit tanısı almayan (grup 2) ve pleositozu olmayan kontrol grubu (grup 3) olarak üç gruba ayrıldı. Grup 1'de 29, grup 2'de 38 ve grup 3'de 55 BOS örneği çalışmaya alındı. Kan sayımı bulguları normal olan bir kişide BOS içerisine geçen kan miktarına göre milimetreküpteki 700 eritrosit başına bir lökositin geçtiği kabul edildi (7). Hastaların çoğu intrakraniyal girişim sonrası olgular olduğundan BOS'daki düzeltilmiş lökosit sayısı bu kurala göre değerlendirildi.

Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonu tanımı CDC tanımları doğrultusunda belirlendi (18).

Çalışma günü arşivdeki BOS örnekleri oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra ELISA yöntemi ile sitokin (IL-6, IL8, IL17 ve TNF- α) ve kolorimetrik yöntem ile D-laktat düzeyleri ölçüldü.

Ayrıca olguların geçirdiği operasyon türü, GKS, risk faktörü olarak intrakraniyal kateter (EVD, ICP, V-P şant) varlığı, eş zamanlı serum lökosit

düzeyleri, aldığı antibiyotik tedavisi incelendi. BOS alındıktan sonraki ilk 28 gün içindeki mortalite oranları hesaplandı.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul'undan 19 Kasım 2013 tarih ve 2013-19/7 no'lu kararı ile onay alındı.

Çalışmanın desteği Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projesi'nin 24.03.2014 tarih ve 2014-3 sayılı oturumunda alınan karar ile gerçekleştirildi.

II.BOS'da D-laktat düzeylerinin ölçümü

D-laktat düzeyleri ticari olarak mevcut olan D-Laktat Kolorimetrik ölçüm kiti (D-Lactate Colorimetric assay kit, Biovision, California, USA) kullanılarak gerçekleştirildi.

Kitin içerisinde yer alan enzim karışımı, substrat karışımı ve standart kit içeriğine uygun olarak hazırlandı. Buna göre; liyofilize olan enzim karışımı yine kitin içerisinden çıkan 220 µL tampon sıvısı eklenerek kullanıma hazır hale getirildi. Substrat karışımı aynı şekilde 220 µL assay tampon sıvısı eklenerek hazırlandı. Standart çözeltisi içerisinden 10 µL alınarak 990 µL tampon sıvısı içeren epondorfa aktarılarak seyreltildi. Bu ön hazırlıklardan sonra her bir örnek için 46 µL tampon sıvısı, 2 µL D-laktat substrat karışımı, 2 µL D-laktat enzim karışımı içeren reaksiyon karışımı (50 µL) hazırlandı.

D-Laktat düzeylerinin belirlenebilmesi için; 96'lık plaklara:

1-Standartlar 0, 2, 4, 6, 8, 10 µL şeklinde pipetlendi. Toplam hacim 50µL olacak şekilde tampon sıvısı ile tamamlandı.

2-Numuneler (BOS) 20 µL pipetlendi. Toplam hacim 50 µL olacak şekilde assay tampon sıvısı ile tamamlandı (30 µL tampon sıvısı).

3-Tüm kuyucuklara 50 µL reaksiyon karışımı eklendi.

4-Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

5- Spektrofotometrik ölçüm 450 nm'de gerçekleştirildi.

Elde edilen absorbanlar standart eğri grafiğine göre hesaplanarak konsantrasyonlar saptandı. Kullanılan numune hacmine bölünerek düzeltme yapılarak hastanın D-laktat düzeyi µmol/mL olarak bulundu.

III. BOS IL-6 Düzeylerinin Ölçülmesi

BOS'da IL-6 düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (HumanIL-6 ELISA kiti; Boster İmmunoleader®) kullanıldı.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (300-150-75-37,5-18,75-9,38-4,69 pg/mL). BOS'dan 100 µL ve standart solüsyonlar kuyucuklara dağıtıldı. Plak üzeri kapatılarak 90 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak 100'er µL biyotin işaretli anti-human IL-6 solüsyon (1/100 oranında) plağa dağıtıldı. Bir saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 3 kez 300 µL PBS (Phosphate Buffered Saline) ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. Yarım saat önceden hazırlanıp 37°C'de bekletilmiş olan 1/100 oranında avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi 100'er mikrolitre dağıtılıp yarım saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 5 kez 300 µL PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. Yarım saat 37°C'de bekletilmiş olan TMB (tetrametilbenzidin) substrat solüsyonundan 90 µl kuyulara pipetlenip, yarım saat karanlıkta 37°C'de inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd. Männedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu BOS IL-6 düzeyleri pg/mL cinsinden hesaplandı.

IV. BOS IL-8 Düzeylerinin Ölçülmesi

BOS'da IL-8 düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (HumanIL-8/CXCL8 ELISA kiti; Boster İmmunoleader®) kullanıldı.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (1000-500-250-125-62,5-31,25-15,6 pg/mL). BOS (100 µL) ve standart solüsyonlar kuyucuklara dağıtıldı. Plak üzeri kapatılarak 90 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak 100'er

μL biyotin işaretli anti-human IL-6 solüsyon (1/100 oranında) plağa dağıtıldı. Bir saat 37°C 'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 3 kez 300 μL PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. Yarım saat önceden hazırlanıp 37°C 'de bekletilmiş olan 1/100 oranında avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi 100'er μL dağıtılıp yarım saat 37°C 'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda beş kez 300 μL PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. Yarım saat 37°C 'de bekletilmiş olan TMB substrat solüsyonundan 90 μl kuyulara pipetlenip yarım saat daha karanlıkta 37°C 'de inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd. Männedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu BOS IL-6 düzeyleri pg/mL cinsinden hesaplandı.

V. BOS TNF- α Düzeylerinin Ölçülmesi

BOS'da IL-8 düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (HumanTNF- α ELISAkiti; Boster İmmunoleader®) kullanıldı.

Kit prospektüsüne uygun olarak standart solüsyonlar hazırlandı (1000-500-250-125-62,5-31,25-15,6 pg/mL). BOS ve standart solüsyonlardan 100 μl kuyucuklara dağıtıldı. Plak üzeri kapatılarak 90 dakika 37°C 'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda plak içeriği tamamen boşaltılarak 100'er μL biyotin işaretli anti-human IL-6 solüsyon (1/100 oranında) plağa dağıtıldı. Bir saat 37°C 'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üç kez 300 μl PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. Yarım saat önceden 1/100 oranında hazırlanıp 37°C 'de bekletilmiş olan avidin-biyotin-peroksidaz kompleksi 100'er mikrolitre dağıtılıp yarım saat 37°C 'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda beş kez 300 μL PBS ile birer dakikalık yıkama işlemleri yapıldı. Yarım saat 37°C 'de bekletilmiş olan TMB substrat solüsyonundan 90 μL kuyulara pipetlenip yarım saat karanlıkta 37°C 'de inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü.

Reaksiyon durdurulduktan sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd. Männedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu BOS TNF- α düzeyleri pg/mL cinsinden hesaplandı.

VI. BOS IL-17 Düzeylerinin Ölçülmesi

BOS'da IL-17 düzeylerini saptamak için; sandviç ELISA kiti (Human IL-17A/F Heterodimer ELISA kiti ve DuoSet® Ancillary Reagent Kit; R&D Systems) kullanıldı.

PBS kit talimatlarına göre hazırlandı. Yıkama solüsyonu da kit talimatlarına göre distile su ile sulandırıldı ve hazır hale getirildi. Plak hazırlamak için capture antibody kit talimatlarına göre hazırlandı ve PBS ile çalışılacak konsantrasyona tamamlandı. Hazırlanan capture antibody dilüsyonu 100 μ L kuyucuklar içine dağıtıldı ve bir gece oda ısısında bekletildi.

Hazırlanan plaklar bir gece bekletildikten sonra her kuyu 400 μ L PBS ile üç kez yıkandı ve daha önceden dilüsyonu hazırlanmış 300 μ L ayraç sulandırıcı (1/10 deiyonize su ile sulandırılmış) ile plaklar bloke edilip bir saat oda ısısında bekletildi. İnkübasyondan sonra plaklar tekrar 400 μ L PBS ile 3 kez yıkandı ve kit prospektüsüne uygun olarak yedi adet standart solüsyon hazırlandı (1000-500-250-125-62,5-31,25-15,6 pg/mL). Örnekler ve standartlar 100'er μ L kuyucuklara pipetlendi. Oda ısısında 120 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda üç kez 400 μ L PBS ile yıkama işlemleri yapıldı. Ayraç sulandırıcı ile sulandırılmış saptama antikoru kuyucuklara 100 μ L pipetlendi, iki saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda üç kez 400 μ L PBS ile yıkama işlemleri yapıldı. Her kuyuya 100 μ L streptavidin-HRP (horse radish peroksidaz) solüsyonu pipetlenip 20 dakika karanlıkta oda ısısında inkübe edildi. Yıkama işlemi üç kez 400 μ L PBS ile yapıldı. Her kuyuya 100 μ L substrat solüsyonu pipetlenip 20 dakika karanlıkta oda ısısında inkübe edildi. Substrat solüsyonu eklendikten sonra kuyucuklardaki sıvının mavi renk aldığı görüldü. Reaksiyon durdurulduktan

sonra oluşan optik dansiteler 450 nm dalga boyunda 620 nm dalga boyu referans alınarak mikro ELISA okuyucuda (Sunrise™, Tecan Grup Ltd. Mannedorf, İsviçre) okundu. Optik okuma sonrasında elde edilen değerler standart eğriye göre hasta ve kontrol grubu BOS IL-17dzeyleri pg/mL cinsinden hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS22.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için ikiden fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 48'i (%46,2) kadın, 56'sı (%53,8) erkek olmak üzere toplam 104 olgu ve 122 BOS örneği dahil edildi. Aynı hastadan farklı zaman dilimlerinde alınan örnekler de çalışmaya alındı. Menenjit tanısı alan 29 (%23,8) olgu, pleositozu olup menenjit olmayan 38 (%31,1) olgu ve pleositozu olmayan kontrol grubu 55 (%45,1) olgu mevcuttu. Median yaş değerleri menenjit grubunda 43±14,9 yaş (yaş aralığı: 23-72), başka nedenlere bağlı pleositozu olan grupta 48±15,2 yaş (yaş aralığı: 18-73), kontrol grubunda 56±14,7 (yaş aralığı: 21-84) olarak bulundu. Yaş grupları arasında karşılaştırma yapıldığında menenjit grubunda kontrol grubuna göre yaş daha düşük idi (p=0,039). Diğer gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-2).

Tablo-2: Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Menenjit Grup1 (n=29)	Hücre artışı olup menenjit olmayan Grup 2 (n=38)	Anlamlı sayıda hücresi olmayan (kontrol) Grup 3 (n=55)	P	İkili
					karşılaştırmalar P Grup 1→1 Grup 2→2 Grup 3→3
Hastalar	29 (%23,8)	38 (%31,1)	55 (%45,1)		
Kadın	8 (%38)	13 (%45)	27 (%50)	0,709	
Erkek	13 (%62)	16 (%55)	27 (%50)	0,709	
Yaş(min- max)	43 (23-72)	48 (18-73)	56 (21-84)	0,039	1-2→0,648 1-3→0,027 2-3→0,056

n= sayı, veriler medyan olarak verilmiştir

Menenjit tanısı alan hastaların hepsi beyin cerrahisi tarafından girişim öyküsü olan ve beyin cerrahisi kliniğinde yatmakta olan hastalar idi. Olguların tanıları beş grup altında toplandı. Tümör, kanama, yabancı cisim ve kırık redüksiyonu cerrahisi yapılan hastalar dört ayrı grup ve operasyon geçirmeyen hastalar beşinci grup olarak ele alındı. Operasyon geçirmeyen olgu sayısı 23 (%22,1) idi. Operasyon geçirmeyen hastalar tanı amaçlı veya NBH (normal basınçlı hidrosefali) nedeni ile test terapi amaçlı BOS alınmış hastalar idi. Tümör cerrahisi 37 (%35,6), kanamaya bağlı cerrahi 27 (% 26), ventriküloperitoneal şant 14 (%13,5), vertebra cerrahisi 2 (%1,9) ve yabancı cisim cerrahisi yapılan 1 (%1) hasta idi (Tablo-3).

Tablo-3: Olguların altta yatan hastalıkları

Cerrahi tipi	Menenjit Grup 1 (n=21)	Hücre artışı olup menenjit olmayan Grup 2 (n=29)	Anlamli sayıda hücre olmayan (kontrol) Grup 3 (n=54)
Tümör cerrahisi	10	10	17
İntrakraniyal kanama cerrahisi	8	8	11
Ventriküloperitoneal şant operasyonu	1	2	11
Yabancı cisim cerrahisi	1	-	-
Vertebra cerrahisi	1	1	-
Operasyon yok	-	8	15
Toplam=104	21	29	54

Menenjit tanısı alan hastaların 10'u (%47,6) tümör cerrahisi, 8'i (%38,1) kanamaya bağlı cerrahi geçirmişti. Tümör cerrahisine bağlı menenjit riski anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,011$) (Tablo-3).

Olgularımızın 67'sinde (%64) dura defekti mevcuttu. Menenjit olan 16 (%76,2) olguda dura defekti açısından menenjit grubu ve diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,382$) (Tablo-4). Dura defekti olan bu olguların 35'ine (%33,7) kraniyotomi uygulanmış, menenjit tanısı alan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kraniyotomi uygulanmış olan hastalarda daha yüksek menenjit riski mevcuttu ($p<0,01$). Ayrıca sadece pleositozu olan grup menenjit grubu ile karşılaştırıldığında da kraniyotomi menenjit açısından riskli bulundu ($p=0,044$) (Tablo-4).

İncelenen 122 BOS örneğinin 89 'u (%73) lomber bölgeden (lomber drenaj kateterinden veya lomber ponksiyon ile), 33'ü (%27) EVD kateterinden idi. Menenjit olan olguların BOS örneğinin 18'i (%62) lomber bölgeden ve 11'i (%38) EVD kateterinden idi.

Çalışmaya alınan olgularda cerrahi sonrası EVD kateteri takılan 36 (%34,3) olgudan 9'unda tespit edildi. Kontrol grubunda da 21 olguda EVD kateteri mevcuttu ve menenjit gelişen ile kontrol grubu arasında EVD kateteri olması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,191$) (Tablo-4).

Olguların sadece 8'inde (%6,6) ICP (intrakranial basınç) kateteri mevcuttu. Kontrol grubu ve menenjit grubu arasında ICP kateteri varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,208$). Pleositozu olan ancak menenjit olmayan grup ile menenjit gelişen hastalarda ICP kateteri varlığı menenjit gelişimi açısından anlamlı farklılık bulundu ($p=0,025$) (Tablo-4).

Olguların 19'unda (%18,1) V-P şant mevcuttu. Şant bulunan olguların 13'ü kontrol grubundan olgulardı ve kontrol BOS alınan olgular olarak değerlendirildi. Bu nedenle V-P şant varlığı menenjit gelişimi açısından anlamlı bulunmadı ($p=0,242$) (Tablo-4).

Tablo-4: Hasta ve kontrol gruplarında risk faktörleri karşılaştırması

Değişkenler	Menenjit Grup1 (n=21)	Hücre artışı olup menenjit olmayan Grup 2 (n=29)	Anlamli sayıda hücresi olmayan (kontrol) Grup 3 (n=54)	Toplam (n=104)	p	İkili karşılaştırmalar P Grup 1→1 Grup 2→2 Grup 3→3
Kraniyotomi (%)	14 (66,7)	11 (37,9)	10 (18,5)	35 (33,6)	0,001	1-2→0,044 1-3→<0,001 2-3→0,052
Dura defekti (%)	16 (76,2)	19 (65,5)	32 (59,3)	67 (64,4)	0,382	
*ICP kateteri (%)	4 (19,0)	0 (0)	4 (7,4)	8 (7,6)	0,00	1-2→0,025 1-3→0,208 2-3→0,292
**EVD kateteri (%)	9 (42,8)	6 (20,7)	21 (38,9)	36 (34,6)	0,191	
***V-P şant (%)	3 (14,3)	3 (10)	13 (24,1)	19 (18,2)	0,242	

n= sayı, veriler medyan olarak verilmiştir

* ICP: Intracranial pressure

**EVD: Ekstraventriküler drenaj

***V-P: Ventriküloperitoneal

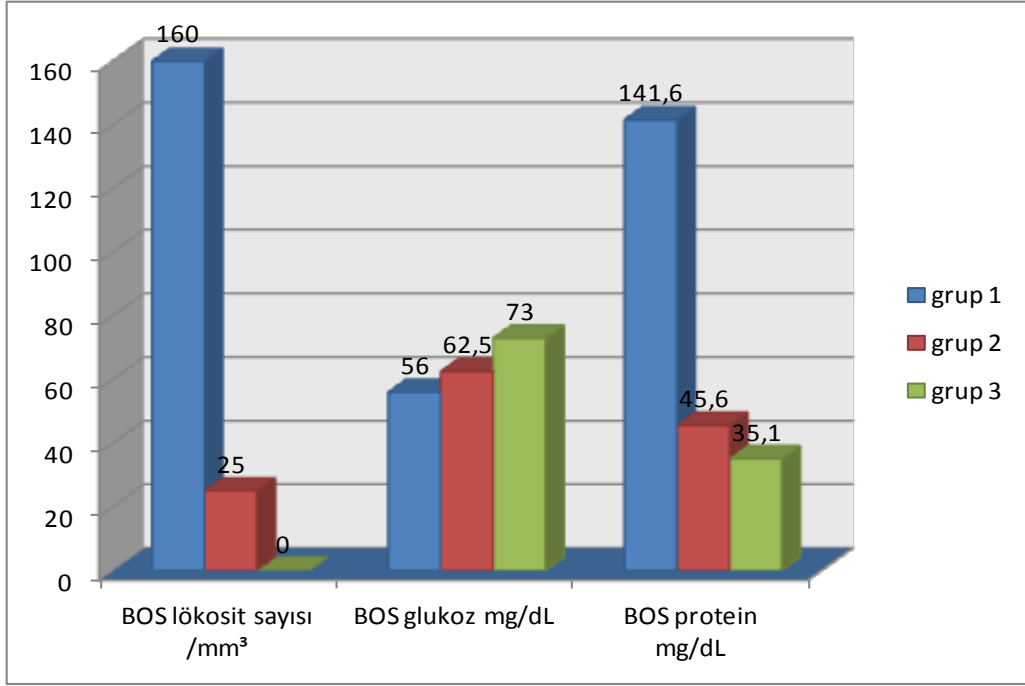
BOS alındığında olguların kayıt edilen GKS değerlendirildiğinde 10 olguda GKS dosyada bulunamadı. GKS kayıtları bulunan hastaların (n=112) median değeri menenjit olgularında 12,5 (3-15) iken diğer iki grupta 15 idi. GKS değeri menenjit grubu ile diğer iki grup karşılaştırıldığında menenjit grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$).

Çalışmaya alınan olguların 19'unda (%15,6) vücut ısısı 38°C üzerindedir bu olguların 18'i menenjit tanısı alan hastalar idi. Sadece bir hastada BOS alındığı sırada ateş mevcuttu fakat menenjiti yoktu. Ateş yüksekliği menenjit grubu diğer iki grup ile karşılaştırıldığında menenjit lehine anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

Olguların BOS alındığı gün bakılan serum lökosit değerleri incelendiğinde median değer 11.600/mm³ (1.870-27.500) idi. Menenjit grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında periferik kan lökositleri menenjit grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,043$). Fakat pleositoz olan menenjit olmayan grup ile menenjit olan grup arasında periferik kan lökositleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,951$).

Pleositozu olup menenjit olmayan gruba BOS direkt bakısında pleositoz olup, menenjit lehine klinik bulguları (ateş, bilinç değişikliği) olmayan, lenfosit ağırlıklı, BOS Gram boyamasında bakteri görülmeyen ve kültür takibinde üremesi olmayan hastalar alındı. Tedavi almamış olmasına rağmen kontrol BOS'da hücre sayısında artış olmayanlar bu gruba dahil edildi (Grup 2).

BOS direkt bakısında lökosit sayısı üç grup da ele alındığında gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Menenjit grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında menenjit grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,00$). Fakat menenjit grubu ile pleositozu olan ancak menenjit olmayan grup karşılaştırıldığında direkt bakıda lökosit sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,112$) (Şekil-4).



Şekil-4: BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) lökosit düzeyleri (grup 1- menenjit; grup 2- pleositoz var menenjit yok; grup 3-kontrol grubu)

Direkt bakıda lökosit görülmeyen bir hastada BOS glukoz 33 mg/dL eş zamanlı kan şekeri 196 mg/dL idi. Hastanın operasyon bölgesinde pürülan akıntı, dura defekti ve BOS sızıntısı olması nedeniyle menenjit olarak değerlendirilip hastaya tedavi verildi.

Giemsa boyamada 72 (%59) örnekte lökosit mevcuttu, kontrol grubu ve menenjit grubu karşılaştırıldığında menenjit grubu lehine anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,01$). Direkt bakıda BOS'da anlamlı sayıda hücre mevcut olan ve menenjit tespit edilmeyen grup ile menenjit grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,511$) (Tablo-5).

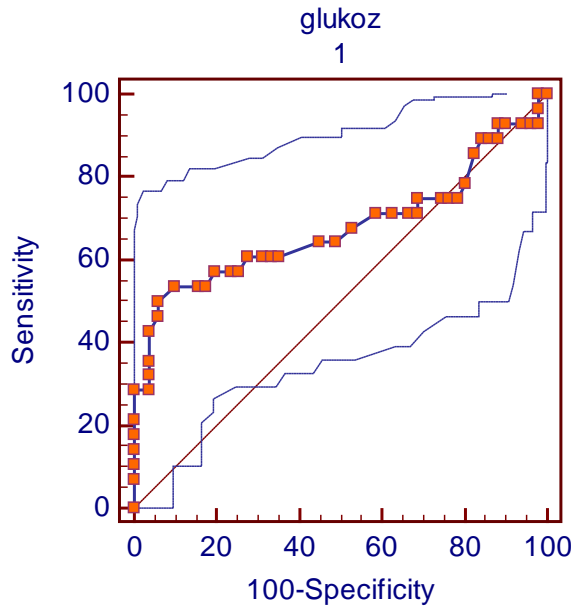
Tablo-5: Hasta ve kontrol gruplarında serum BOS incelemesi

	Menenjit Grup 1 (n=29)	Menenjit olmayan fakat pleositoz olan Grup 2 (n=38)	Kontrol grubu Grup 3 (n=55)	P	İkili karşılaştırmalar Grup 1→1 Grup 2→2 Grup 3→3
*BOS lökosit sayısı /mm³ (min-max)	160 (0-48000)	25 (10-4600)	0 (0-110)	0,00	1-2→0,112 1-3→0,00 2-3→0,00
*BOS eritrosit sayısı/mm³ (min-max)	6900 (0-30000)	1320 (0-70200)	270 (0-141000)	0,013	1-2→0,041 1-3→0,006 2-3→0,185
Glukoz mg/dL (min-max)	56 (5-133)	62,5 (17-107)	73 (38-136)	0,001	1-2→ 0,715 1-3→0,01 2-3→0,01
Protein mg/dL (min-max)	141,6 (13,6-1468,4)	45,6 (4,97-189)	35,1 (6,8-392)	0,00	1-2→0,02 1-3→0,00 2-3→0,09

***BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

Ayrıca BOS biyokimyasında glukoz ve protein değerleri incelendiğinde tüm olgularda median glukoz değeri 68 mg/dL (5-136) olarak bulundu. Menenjit grubunda median glukoz 56 mg/dL kontrol grubunda ise 73 mg/dL idi (Şekil-4). Tüm gruplar karşılaştırıldığında glukoz seviyesi anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Glukoz seviyesi kontrol grubu ile menenjit grubu karşılaştırıldığında menenjit grubunda anlamlı olarak düşük idi ($p=0,01$). Kontrol grubu ile pleositozu olan fakat menenjit olmayan grup

arasında anlamlı farklılık vardı. Pleositozu olan grupta glukoz anlamlı düşük bulundu ($p=0,01$) (Tablo-5). Glukoz için eşik değeri 54 olarak bulunmuştur. Duyarlılığı %50 özgüllüğü ise %94 'dür (Şekil-5). Negatif prediktif değer %77,4 ve pozitif prediktif değer %82,4'dür. BOS'da girişime bağlı pleositozu olan menenjit olmayan ve menenjit olan grup arasında glukoz değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,715$). En düşük glukoz değeri BOS'da *A. Baumannii* üremesi olan bir hastada 5 mg/dL olarak tespit edildi.



Şekil-5: Glukoz için ROC analizi eğrisi

Hastaların BOS glukozu eş zamanlı kan şekeri ile oranlanarak (BOS glukoz/EKŞ<0,5) değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,18$). Bu değerlere göre BOS glukozunun nozokomiyal menenjit tanısı açısından duyarlılığı %34,6 ve özgüllüğü %95,2, negatif prediktif değeri 70,2 ve pozitif prediktif değeri %81,8 olarak bulundu.

BOS protein seviyesinde ise tüm gruplara bakıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Değerlendirilen tüm BOS örneklerinde median protein değeri 44,8 idi (4,97-1468,4). Menenjit grubunda median protein değeri 141,6 mg/dL kontrol grubunda ise 35,1 idi (Şekil-4). İkili gruplar arası karşılaştırma yapıldığında menenjit grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

menenjit grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). Pleositoz olup menenjit olmayan grup ile karşılaştırıldığında da menenjit grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p=0,02$) (Tablo-5).

Çalışmaya alınan 29 menenjit olgusunun 16'sında (%55) kültürde üreme tespit edildi. En sık (%68,7) koagülaz negatif stafilokoklar (11/16) idi. Diğer üreyen etkenler ise; *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *S.aureus*'dur (Tablo-6). Kontrol grubunda BOS'unda lökosit bulunmayan ve klinik olarak menenjit bulguları olmayan iki olgudan EVDS'den alınan kültürde koagülaz negatif stafilokok üremesi olmasına rağmen kontaminasyon olarak düşünülürdü. Bu hastalardan tekrar alınan BOS kültüründe üreme olmadı.

Tablo-6: BOS'da üreyen bakterilerin dağılımı

Mikroorganizma	n (%)
*KNS	11 (68,75)
<i>A.baumannii</i>	2 (12,5)
<i>E.faecalis</i>	1 (6,25)
<i>K.pneumoniae</i>	1 (6,25)
<i>S.aureus</i>	1 (6,25)
Toplam	16 (100)

***KNS:** Koagülaz Negatif Stafilokok

Menenjit tanısı alan olgularda toplam 27 olguya nozokomiyal menenjit tedavisi başlandı. Hastalar dosyadan retrospektif olarak değerlendirildiğinden iki hasta tarafımıza konsülte edilmediği ve hastanemizden ayrıldığından tedavi başlanamadığı görüldü. Hastaların tedavisi klinik bulguları (ateş, bilinç değişikliği), BOS biyokimyası (glukoz düşüklüğü, protein artışı), BOS direkt bakısında PNL ağırlıklı pleositoz olması dikkate alınarak başlandı ve 24 saat sonra hastalar tekrar BOS bulguları ile değerlendirilerek tedavi gerekliliğine karar verildi. Bu bulgular olmaksızın

sadece BOS pleositozu olan hastalar retrospektif olarak incelendiğinde aseptik menenjit olarak değerlendirildi. Ampirik tedavi olarak hastanemiz florası göz önünde bulundurularak vankomisin ve meropenem başlandı. BOS'da üreme olursa etkene yönelik tedavi ile değiştirildi.

İlk 30 gün içinde toplam 104 hastadan dokuz (%8,7) hasta kaybedildi. Bu hastaların altısı menenjit grubunda idi. Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında menenjit grubu ve kontrol grubu mortalite açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,012$). Menenjit grubunda ölüm oranı pleositozu olan fakat menenjit tanısı almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,03$). Kontrol grubu ile sadece pleositozu olup menenjit olmayan grup arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,548$) (Tablo-7).

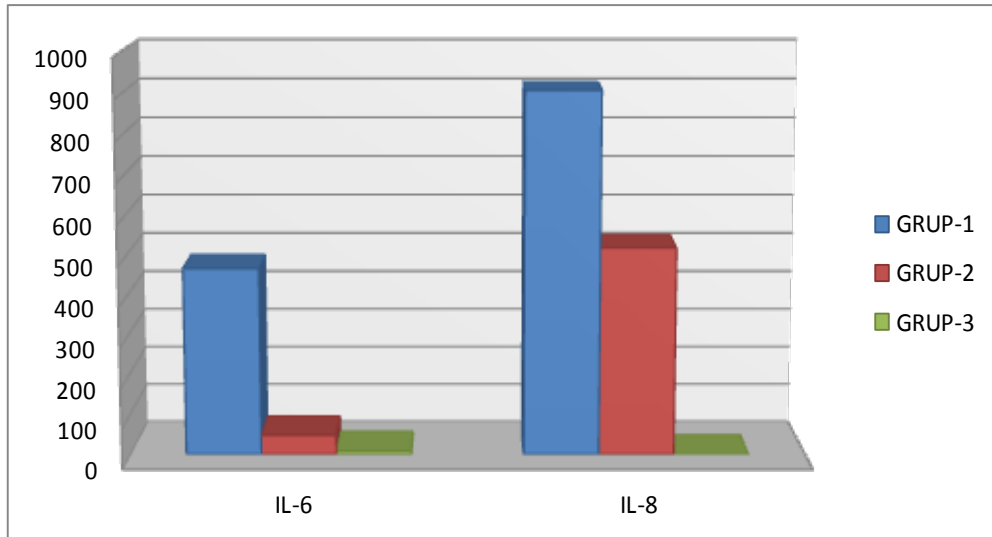
Tablo-7: Olgulardaki 28. gün mortalite verileri

	Ölenler (n=9)	Yaşayanlar (n=95)
Menenjit Grup 1 (n=21)	6 (%28,6)	15 (%71,4)
Hücre artışı olup menenjit olmayan Grup 2 (n=29)	0 (%0)	29 (%100)
Kontrol Grup 3 (n=54)	3 (%5,6)	51 (%94,4)

BOS'da IL-6, IL-8, IL-17 ve TNF- α çalışıldı. Menenjit açısından değerlendirildiğinde sadece IL-6 ve IL-8 istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

IL-6 ortanca değeri çalışılan tüm BOS örnekleri için 18 pg/mL (2-7390) olarak bulundu. Menenjit grubunda median değer 469 pg/mL idi (Şekil-6). Kontrol grubu ile menenjit grubu karşılaştırıldığında menenjit grubunda IL-6 belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pleositoz olan fakat menenjit saptanmayan grupta IL-6 seviyesi belirgin olarak yüksek idi ($p<0,001$). Menenjit grubunda pleositozu olup menenjit olmayan grupla karşılaştırıldığında IL-6 belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo-8).

IL-8 median değeri çalışılan tüm BOS için 231 pg/mL (0,01-1610) olarak bulundu. Menenjit grubunda median değer 907 pg/mL idi (Şekil-6). Kontrol grubu ile menenjit grubu karşılaştırıldığında menenjit grubunda IL-8 belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pleositoz olan fakat menenjit saptanmayan grupta IL-8 seviyesi belirgin olarak yüksek idi ($p<0,001$). Menenjit grubu ile pleositozu olup menenjit olmayan grup karşılaştırıldığında IL-8 açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,45$) (Tablo-8).



Şekil-6: IL-6 ve IL-8 median değerleri(grup 1- menenjit; grup 2-pleositoz var menenjit yok; grup 3-kontrol grubu)

TNF- α ve IL-17 düzeyleri, çoğu BOS'da ölçülemeyecek düzeyde olduğundan karşılaştırmalar bu iki parametre için üç grup arasında yapıldı (menenjit grubu, kontrol grubu ve pleositozu olup menenjit olmayan grup). Üç grup arasında TNF- α ve IL-17 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (TNF- α için p=0,058 ve IL-17 için p=0,077) (Tablo-8).

Tablo-8: Hasta ve kontrol gruplarında serum sitokin ve D-laktat düzeylerinin karşılaştırılması

	Menenjit Grup1 (n=29)	Hücre artışı olup menenjit olmayan Grup 2 (n=38)	Anlamlı sayıda hücresi olmayan (kontrol) Grup 3 (n=55)	p	İkili karşılaştırmalar P Grup 1→1 Grup 2→2 Grup 3→3
*IL-6 (pg/mL) (min-max)	469 (5-7390)	49 (2-596)	9 (2-468)	0,00	1-2→0,00 1-3→0,00 2-3→0,01
*IL-8 (pg/mL) (min-max)	907 (0,01-1610)	520 (0,01-1468)	0,01 (0,01-1390)	0,00	1-2→0,045 1-3→0,00 2-3→0,00
D-laktat (min-max)	2,45 (0,332-22,04)	0,801 (0,03-5,81)	0,556 (0,11-5,945)	0,00	1-2→0,02 1-3→0,00 2-3→0,019
*IL-17 (pg/mL) (min-max)	0,01 (0,01-1203)	0,01 (0,01-0,01)	0,01 (0,01-2478)	0,07	
**TNF-α (pg/mL) (min-max)	0,01 (0,01-16428)	0,01 (0,01-293)	0,01 (0,01-413)	0,058	

*IL: İnterlökin, **TNF: Tümör Nekrozis Faktör **

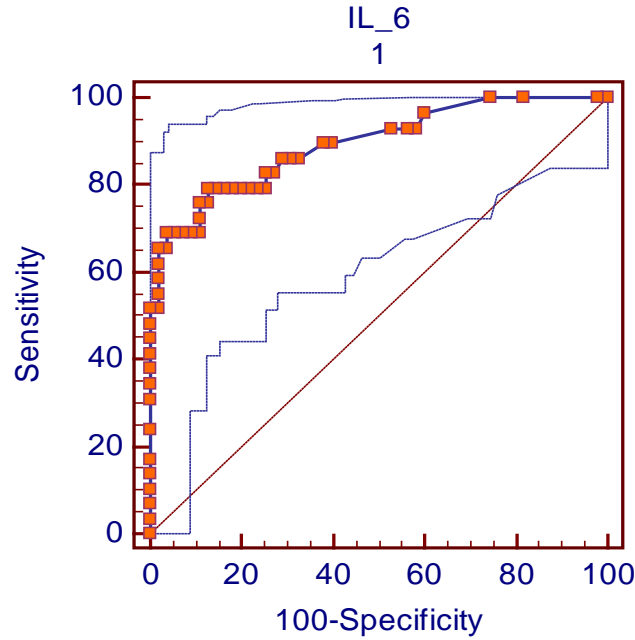
Ayrıca özellikle intrakraniyal kanaması olan hastalarda inflamasyona bağlı sitokin değerleri yüksek seyretmekte olduğundan, sadece kanama geçiren hastalar değerlendirildi menenjit olan grup ile menenjit olmayan grup (kontrol grubu ve pleositozu olan fakat menenjit olmayan) karşılaştırıldığında çalışılan sitokinlerden sadece IL-6 menenjit açısından anlamlı bulundu ($p=0,002$). Bu iki grup arasında IL-8 açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,084$) (Tablo-9).

Tablo-9: İntrakraniyal kanaması olan hastalarda menenjit olan ve olmayan gruplarda sitokinlerin karşılaştırılması

	Menenjit Grup1 (n=8)	Hücre artışı olup menenjit olmayan Grup 2+3 (n=19)	P Grup 1→1 Grup 2→2 Grup 3→3
*IL-6 (pg/mL) (min-max)	448 (9-760)	94 (9-423)	0,02
*IL-8 (pg/mL) (min-max)	1370 (29-1518)	633 (0,01-1468)	0,084
D-laktat (µmol/mL) (min-max)	3,59 (0,525-5,748)	1,375 (0,11-5,945)	0,058
*IL-17 (pg/mL) (min-max)	0,01 (0,01-1203)	0,01 (0,01-2378)	0,481
**TNFα (pg/mL) (min-max)	0,01 (0,01-1168)	0,01 (0,01-413)	0,515

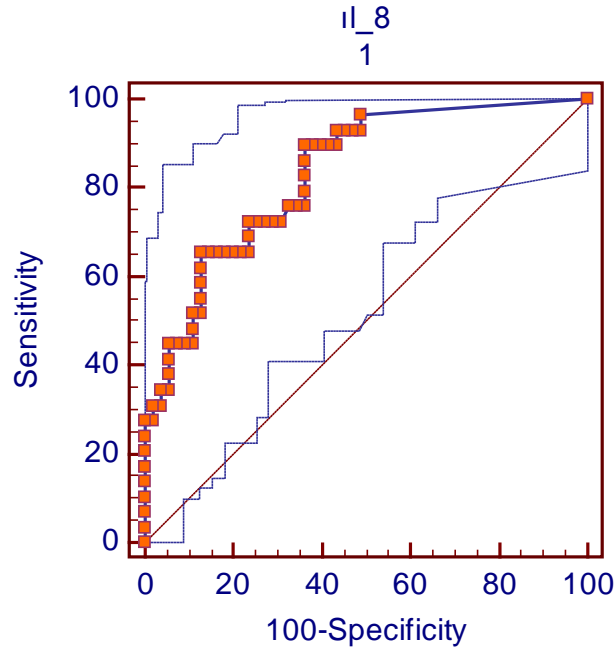
*IL: İnterlökin, **TNF: Tümör Nekrozis Faktör **

Proinflatuvar sitokin olarak IL-6, IL-8, TNF- α ve IL-17'nin nozokomiyal menenjit tanısında kullanılabilecek yeni bir test olarak kabul edilip edilemeyeceği araştırıldı. Bu doğrultuda IL-6'nın menenjit grubu ile kontrol grubunu ayırabilmedeki performansı incelendiğinde, IL-6 testi için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)=0,894 idi ($p<0,001$) (Tablo-10). IL-6 düzeyleri için eşik değeri >70 pg/mL olarak alındığında, duyarlılığı %79,3 (%95 güven aralığı=60,3–92,0) ve özgüllüğü %87,27 (%95 güven aralığı=75,5-94,7) olarak bulundu (Şekil-7).



Şekil-7: IL-6 için ROC analizi eğrisi

IL-8 testi için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)=0,832 idi ($p<0,001$) (Tablo-10). IL-8 testi için eşik değeri >90 pg/mL olarak alındığında, duyarlılığı %89,66 (%95 güven aralığı=72,6-97,8) ve özgüllüğü %63,6 (%95 güven aralığı=49,6-76,2) olarak bulundu (Şekil-8).



Şekil-8: IL-8 için ROC analizi eğrisi

IL-17 ve TNF- α testi için ROC analizi sonucunda anlamlı bir eşik değeri bulunamadı (IL-17 için $p=0,379$, TNF- α için $p=0,069$). Buna göre IL-17 ve TNF- α testinin, nozokomiyal menenjit grubu ile kontrol grubunu ayırmadaki performansı yeterli bulunmadı.

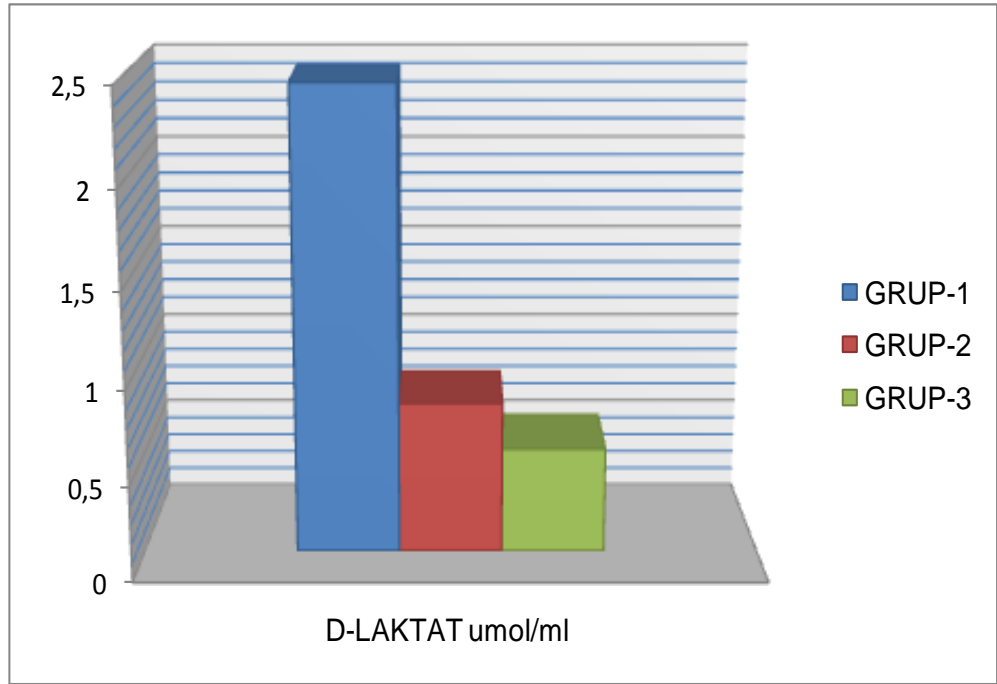
Tablo-10: Nozokomiyal menenjit olgularında BOS sitokin ve D-laktat düzeyleri ROC analizi

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV*	NPV**	Eşik değeri	P
¹ IL-6 (pg/mL)	79,31	%87,27	%76,7	%88,9	>70	<0,0001
¹ IL-8 (pg/mL)	%89,66	%63,64	%56,5	%92,1	>90	<0,0001
D-laktat (μmol/mL)	%79,31	%72,73	%60,5	%87,0	>0,861	<0,0001

¹ IL: İnterlökin

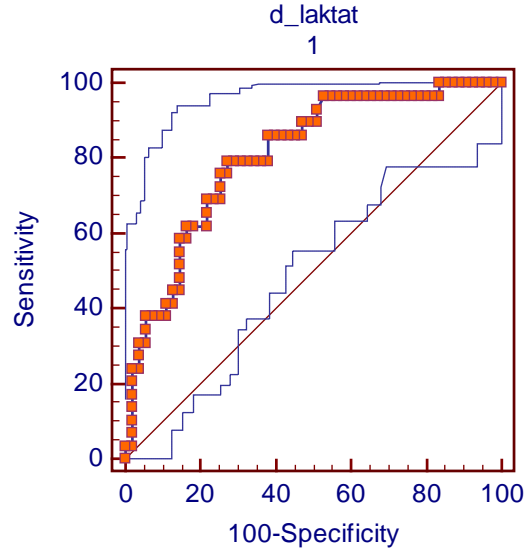
*PPV: pozitif prediktif değeri **NPV: negatif prediktif değeri

Çalışmamızda ayrıca kolorimetrik olarak hesaplanan D-laktat testinin nozokomiyal menenjitte tanı değerine bakıldı. D-laktat menenjit tanısında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Tüm örnekler değerlendirildiğinde D-laktat median değeri 0,807 μmol/mL (0,003-22,04) olarak bulundu. Nozokomiyal menenjit grubunda median değeri 2,456 μmol/mL idi. Menenjit grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında D-laktat değeri menenjit grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Menenjit grubu ile hücre artışı olup menenjit tanısı olmayan grup karşılaştırıldığında menenjit grubunda D-laktat seviyesi yüksek bulundu (p=0,002) (Şekil-9).



Şekil-9: D-laktat median değerleri (grup1- menenjit; grup 2-pleositoz var menenjit yok; grup 3-kontrol grubu)

D-laktat için, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,807 idi ($p < 0,001$) (Tablo-10). Nozokomiyal menenjit olgularında D-laktat düzeyinin eşik değeri $>0,861 \mu\text{mol/mL}$ olarak alındığında duyarlılığı %79,3 (%95 güven aralığı=60,3-92,0) ve özgüllüğü %72,73 (%95 güven aralığı=59,0-83,9) olarak bulundu (Şekil-10).



Şekil-10: D-laktat için ROC analizi eğrisi

TARTIŞMA

Nadir de olsa beyin cerrahisi hastaları postoperatif dönemde bakteriyel menenjit açısından risk altındadırlar (53). Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonlarının çoğu bakteriyel menenjittir (37).

Beyin cerrahisi hastalarına nozokomiyal enfeksiyon riskini arttıran EVD kateteri, intravenöz kateter, üriner sonda gibi girişimler yapılmaktadır (53). Cerrahi, EVD kateteri takılması ve BOS sızıntısı sonrası yeni başlangıçlı ateş ve/veya bilinç değişikliği olan hastalarda MSS enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durumda bilinç değişikliklerini de hastanın altta yatan hastalığı veya sedasyon alması nedeni ile net değerlendirilemeyebilir. Meninkste kan ürünleri bulunması ateş konfüzyon ve meninks irritasyon bulgularına neden olabilir. Bazı hastalarda önceden antibiyotik kullanımı olduğundan kültür negatifliği menenjiti ekarte etmek için yeterli olmayabilir (25). Bu nedenlerle beyin cerrahisi hastalarında bakteriyel menenjit sinsi başlangıçlı olduğundan aseptik menenjit ile karışabilir. Beyin cerrahisi sonrası menenjitlerde tanı zor olduğundan şüpheli hastalar yüksek doz geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik almaktadırlar (14,87). Gereksiz durumlarda antibiyotik kullanılması dirençli bakterilerin seçilmesine, mortalitenin ve maliyetin artmasına neden olabilir (6,25).

BOS'da lökosit ve protein artışı ve glukoz azalması en sık kullanılan parametrelerdir. Genel olarak, BOS lökosit sayısı bakteriyel menenjit tanısında değerli olmakla birlikte, nozokomiyal menenjitlerde genelde lenfosit ağırlıklı pleositoz bakteriyel menenjit lehine yorumlanmaz (6). Ross ve ark. (25) yaptığı bir çalışmada beyin cerrahisi hastalarında nozokomiyal menenjit tanısında 1000/mL'den yüksek BOS lökosit sayısı %61 duyarlı ve %68 özgül bulunmuştur. Diğer taraftan bakteriyel menenjit tanılı hastaların %94'ünde BOS'unda PML hakimiyeti bulunmasına rağmen özgüllüğü %28'dir (25).

Lopez ve ark. (6) yaptığı bir çalışmada BOS'da lökosit sayısının mm^3 'de 1000'den fazla olması nozokomiyal bakteriyel menenjit ile aseptik menenjit tanısının ayırımında %65 duyarlı ve %89 özgül bulunmuştur. BOS'da PMNL hakimiyeti olması ise anlamlı bulunmamıştır. İntrakraniyal kanaması

olan çoğu hastada PMNL hakimiyeti olabilir. Bu nedenle protein ve lökosit sayısı bakteriyel menenjit ve aseptik menenjit ayırımında yeterli değildir.

Bizim çalışmamızda da BOS direkt bakısında lökosit sayısı alındığında gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Menenjit grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında menenjit grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,00$). Fakat menenjit grubu ile pleositozu olan ancak menenjit olmayan grup karşılaştırıldığında direkt bakıda lökosit sayısı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,112$).

Lopez ve ark. (6) BOS protein ve glukoz değerleri bakteriyel menenjit tanısında anlamlı bulmamışlardır. Diğer taraftan Tavares ve ark. (53) yaptığı çalışmada glukoz değerlerinin pozitif prediktif değeri %75 ve negatif prediktif değerini %95 bulunmuştur. Pönka ve ark. (88) tarafından BOS glukoz değeri toplum kökenli bakteriyel menenjit ve aseptik menenjit ayırıcı tanısı açısından %100 özgül ve %50 duyarlı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da glukoz değerinin düşüklüğü anlamlı idi. Menenjit grubunda median glukoz 56 mg/dL kontrol grubunda ise 73 mg/dL'dir. Tüm gruplar karşılaştırıldığında glukoz seviyesi anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,00$). Glukoz seviyesi kontrol grubu ile menenjit grubu karşılaştırıldığında menenjit grubunda anlamlı olarak düşük idi ($p=0,01$). En düşük glukoz değeri BOS'da *A. baumannii* üremesi olan bir hastada (5 mg/dL) idi.

Önceki çalışmalara göre özellikle şant enfeksiyonlarında BOS protein ve glukoz normal olabilir. Aseptik menenjit olgularında da kanamaya bağlı protein artışı görülebilir (8). Postoperatif hastalarda yapılan bir çalışmada bakteriyel menenjit hastalarında BOS protein konsantrasyonunda az miktarda artış olduğundan duyarlı bulunmamıştır (88). Weinstein ve ark. (89) postoperatif gram pozitif enfeksiyonlarda ortalama BOS protein düzeyini 431 mg/dL olarak bulmuşlardır.

Önceki çalışmalardan farklı olarak bizim verilerimizde menenjit grubunda median protein değeri 141,6 mg/dL kontrol grubunda ise 35,1 mg/dL'dir. İkili gruplar arası karşılaştırma yapıldığında menenjit grubu kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında menenjit grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$).

Henüz bakteriyel menenjit tanısında gram boyama dışında güvenilir ve hızlı bir test bulunamamıştır. Gram boyamanın avantajı tedavinin Gram pozitif veya negatif bakterilere yönelik olarak düzenlenebilmesidir. Fakat çok miktarda hücre ve protein varlığında değerlendirme güçleşmektedir. Az miktarda mikroorganizma olduğunda Gram boyamada gözden kaçabilir (84). Gram boyamada bakteri görülmesi bakteriyel menenjit açısından anlamlı olsa da görülmemesi bakteriyel menenjit tanısını dışlamaz (25). BOS Gram boyama duyarlılığı etken olan patojene göre %45-80 arasında değişmektedir (84). Çalışmamızda BOS Gram boyamasında bakteri varlığı 11 (%9,0) olguda görüldü. Bu olgulardan altısı menenjit grubundaki hastalar idi. Menenjit grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grubu menenjit gram boyamada bakteri varlığı açısından anlamlı bulundu ($p=0,018$).

Bakteriyel menenjit kesin tanısı BOS'dan bakteri izole edilerek yapılır. Kültür sonuçlarını beklemek de tanıyı geciktirmektedir. Klinik şüphesi olan hastaların %70'inde kültürde üreme olmamaktadır (25,53). Önceden antibiyotik verilmesi kültürde negatifliğe neden olabilir. Gen amplifikasyonu yapılması bakteri izolasyonun duyarlılığını ve özgüllüğünü artırır. Salord ve ark. (86) operasyon sonrası hastaların BOS'da bakteriyel DNA çalışmışlar, kültürü negatif birçok olgunun bakteriyel menenjiti olduğunu göstermişlerdir. Çalışmaya aldığımız 29 menenjit olgusunun 16'sında (%55) bakteriyel üreme tespit edildi ve önceki çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Korinek ve ark. (36) 6243 beyin cerrahisi hastası ile yaptığı bir çalışmada nozokomiyal menenjitte üretilen bakteri türleri %38,4 stafilokoklar ve %35 gram negatif basiller olarak bulunmuştur. Özellikle EVD ilişkili menenjitlerde KNS en sık etkenlerdir (36). Bizim çalışmamızda da en sık etken KNS (%68,7) olarak saptandı. Diğer üreyen etkenler ise; *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *S.aureus* idi. Palabıyıkoğlu ve ark. (57) 49 nozokomiyal menenjit hastası ile yaptıkları çalışmada %61 gram negatif etken tespit etmişlerdir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Propionibacterium acnes* de sık görülebilen

diğer etkenlerdir (14,16). Ayrıca *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens* ve *Citrobacter freundii* gibi sık görülmeyen etkenler ortaya çıkmaktadır (40). *Acinetobacter spp.* de beyin cerrahisi sonrası menenjitlerde son zamanlarda önemli bir etkindir. Bizim de iki hastamızda *Acinetobacter baumannii* üremesi oldu.

Nozokomiyal menenjit tanılı 151 erişkin hastada yapılan bir çalışmada %45 hastada cerrahi girişim uygulandığı tespit edilmiş (14). Çalışmamızda operasyon geçirmeyen olgu sayısı 23 (%22) idi. Operasyon uygulanan 81 (%78) hasta; tümör cerrahisi 37 (%35,6), kanamaya bağlı cerrahi 27 (%26), ventriküloperitoneal şant 14 (%13,5), vertebra cerrahisi 2 (%1,9) ve yabancı cisim cerrahisi yapılan bir (%1) hasta mevcuttu.

Kafa travması veya tümör operasyonlarında yapılan kraniyotomi bakteriyel menenjit ile en sık komplike olan cerrahi işlem olarak bulunmuştur (25). Çok merkezli yapılan bir çalışmada kraniyotomi sonrası derin yara enfeksiyonları (menenjit beyin absesi ve ampiyem) için risk faktörleri; GKS<10, operasyon öncesi kafatasının tamamen traş yapılması, acil cerrahi, BOS sızıntısı ve erken reoperasyondur (36).

Bizim olgularımızda cerrahi geçiren hastaların 35'ine (%33,7) kraniyotomi uygulanmıştı. Menenjit tanısı alan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kraniyotomi uygulanmış olan hastalarda daha yüksek menenjit riski mevcuttu ($p<0,001$).

Bir çalışmada yabancı cisim varlığı, kortikosteroid kullanımı ve operasyondan sonra geçen süre bakteriyel menenjit açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (25).

Yapılan başka bir çalışmada EVD ilişkili menenjit %85,7 olarak bulunmuştur. Menenjit şüphesi olan hastalarda EVD kateterinin erken çekilmesi düşünülmelidir (26). Bizim çalışmamızda 36 (%34,3) hastada EVD kateteri mevcuttu ve EVD kateteri olması açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,191$).

Nozokomiyal menenjit mortalitesi %30-40 olarak belirlenmiştir (53). Korinek ve ark. (36) yaptığı bir çalışmada ilk üç ay içerisindeki mortalite %13,7'dir. Krcmery ve ark. (90) nozokomiyal menenjitlere bağlı mortaliteyi

%14,9 olarak bildirmişlerdir. Yüksek mortalite nedenlerini MSS anormalliği, polimikrobiyal enfeksiyon ile birlikte bakteriyemi olması şeklinde özetlemişlerdir. Reichert ve ark. (38) kraniyotomili hastalardaki nozokomiyal menenjitte bağlı mortaliteyi %30 olarak bildirmişlerdir. Mombelli ve ark. (91) gram-negatif basil menenjitlerini içeren çalışmalarında hastaların %30'unun yaşadığını, %15'inin tanı konulduktan sonraki ilk 48 saat içinde eksitus olduğunu, bunlardan %24'ünde tekrarlayan kültürlerde BOS'da üreme olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ilk 28 günde 104 hastadan dokuzu toplam 21 bakteriyel menenjit tanılı hastadan altısı (%28,6) hayatını kaybetti. Kaybedilen iki hastada *Acinetobacter baumannii* üremesi mevcuttu. Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında menenjit grubu ve kontrol grubu mortalite açısından anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,012).

Nozokomiyal menenjiti aseptik menenjitten ayırmak için çalışmaya alınan hastaların BOS'unda D-laktat, TNF- α , IL-6, IL-8 veya IL-17 bakıldı.

Daha önceki çalışmalarda D-laktik asit steril vücut sıvılarında bakteriyel enfeksiyon tanısı açısından değerlendirilmiştir. Enfekte BOS'da yapılan D-laktat ölçümü, enfekte assit sıvısı ve plevral sıvıdan duyarlılık ve özgüllük olarak daha yüksek bulunmuştur (84). Özellikle in vitro çalışmalarda bakteriyel menenjit ve aseptik menenjit ayırımında laktat ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır, fakat D-laktat ile ilgili veri azdır (3). Lieb ve ark. (92) kanıtlanmış ve muhtemel bakteriyel menenjit hastalarında BOS laktat düzeyleri çalışmışlar ve duyarlılığı %88 ve özgüllüğü % 98 olarak bulmuşlardır. Başka bir çalışmada, BOS laktat düzeyini pozitif gram boyama veya kültür ile karşılaştırdıklarında duyarlılığı %86 özgüllüğü % 90,5 olarak bulunmuştur (53). Grille ve ark. (15) çalışmalarında da BOS laktat düzeyi bakteriyel menenjit açısından eşik değer 5,9 mmol/L ve beyin cerrahisi sonrası hastalarda BOS protein ve glukozdan daha iyi bir belirteç olarak bulmuştur. Ayrıca BOS laktat seviyeleri eritrosit varlığından etkilenmemektedir. Laktat postoperatif menenjitte tanı açısından değerlidir, birçok in vitro ve hayvan çalışmasında da nötrofillerin laktat üretmediği tespit edilmiştir (53).

Tüm bakteriler aynı oranda D-laktat üretmeseler de bazı bakteriler glikolizi katalizleyen ve pürivatı D-laktata hızlıca çeviren D-laktat dehidrogenaz içerirler (93). BOS'da yüksek D-laktat konsantrasyonları nörolojik semptomlara ve ensefalopatiye neden olan metabolik asidoz yapar (85). Chen ve ark. (3) yaptığı bir çalışmada bakteriyel menenjit tanısında D-laktat duyarlılığı %94,7 ve özgüllüğü %79,7 olarak bulunmuştur. Ayrıca vücut sıvılarından yapılan çalışmalarda D-laktat seviyeleri bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek bulunmuştur (84,94). Bizim çalışmamızda da bakteriyel menenjit hastalarında D-laktat konsantrasyonları kontrol grubundan daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Nozokomiyal menenjit olgularında D-laktat düzeyinin eşik değeri $> 0,861$ umol/mL, duyarlılığı %79,3 ve özgüllüğü %72,73 olarak bulundu.

Welmer ve ark. (95) bulgularına göre D-laktat seviyeleri bakteri türüne göre değişmektedir. Tavşanlarda ve insanlarda sonuçlar uyumlu bulunmamıştır. Fakat çalışmamızda *Acinetobacter* menenjitinde D-laktat çok yüksek bulunmasına karşın bakteri türleri ile yapılmış ayrıntılı çalışma henüz yoktur. Bizde de BOS'da yeterli sayıda *Acinetobacter spp.* üreme olmadığından yorum yapmak zordur. Eğer daha ayrıntılı çalışmalar yapılırsa D-laktat ölçümü, bakteriyel menenjit aseptik menenjit ayrımında hızlı tanı için yararlı olabilir.

MSS enfeksiyonlarında bakteri ve bakteriyel ürünler intratekal proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinlerin üretilmesine neden olur (9,68). Bakterilerin lizisi ile yüksek konsantrasyonlara ulaşır (31). BOS'da LPS (lipopolisakkarit), teikoik asit ve peptidoglikan ortaya çıkması sonrası sitokin üretimi artar. Sitokinler akut menenjitte nötrofil infiltrasyonundan önce inflamatuvar yanıtı neden olur (31,96). Bakteriyel menenjitte lökositlerin periferik damarlardan MSS'ye geçişi sitokinler ve kemokinler aracılığı ile olur, fakat PMNL lökosit hakimiyetinin patofizyolojisi henüz tam aydınlatılmış değildir (12).

Bakteriyel menenjit hastalarında IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ve MCP-1 gibi birçok kemokin ve sitokin çalışılmış, ancak tüm sitokin ağı henüz tam ortaya konamamıştır (11,31,97,98). TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 en

erken ortaya çıkan sitokinler olduğundan MSS'de monositler, makrofajlar, mikrogial hücreler, astrositler ve endotel hücrelerden salındığı düşünülmektedir (6,27,68).

TNF- α , IL-1 ve IL-6 sitokinlerinin travmatik ve iskemik intrakraniyal olgularda normal iyileşme sürecinde artmış olduğuna dair birçok veri mevcuttur. Diğer taraftan yüksek IL-8 seviyeleri değişik etkenlere bağlı enfeksiyöz menenjitte yüksek olduğu; bunun nedeni olarak da IL-8'in PML kemotaksisine yol açması olduğu düşünülmüştür (99,100).

Yapılan çalışmalarda V-P şant enfeksiyonlarında TNF- α ve IL-6 testlerinin spesifitesi protein seviyesi ve lökosit sayısından daha yüksek bulunmuştur (8).

Daha önceden B hücreleri uyaran Faktör-2 olarak adlandırılan IL-6 astrositler ve glial hücreler tarafından da üretilmektedir (9). Bazı dokularda proinflamatuvar, bazı dokularda antiinflamatuvar etki gösterir (9,96,101). BOS'da IL-6 ödemli meninkslerdeki monositlerden ve bakteriler tarafından uyarılan endotelial ve mezodermal hücrelerden kaynaklanır (102). Akut menenjitte IL-6 yüksekliği gösterilen birçok çalışma vardır (9,97). Bir çalışmada da IL-6'nın menenjit tanısında eşik değeri 5,43 pg/mL ve pozitif prediktif değeri ve özgüllüğü %100 bulunmuştur (97).

Paul ve ark. (33) yaptığı deneysel bir çalışmada bakteriyel menenjitte IL-6'nın antiinflamatuvar rol oynayarak lökositlerin BOS'a geçişini azalttığını göstermişlerdir. Fakat çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda aseptik menenjit ve bakteriyel menenjit ayrımında IL-6 seviyesindeki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (31,63). Bir çalışmada BOS IL-6 düzeyi >90 pg/dL olan hastalarda bakteriyel menenjit tanısının özgüllüğü %100 ve duyarlılığı %95 olarak bulunmuştur. Ayrıca 1000 pg/dL üstündeki IL-6 düzeyleri de diğer klinik bulgulardan bağımsız olarak yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (9,11). Başka bir çalışmada V-P şant enfeksiyonunda BOS'da TNF- α , IL-1 β ve IL-6 çalışılmış ve IL-6'nın tanı değeri en yüksek olarak tespit edilmiştir (8). Günümüze kadar yayınlanmış veriler BOS'da bazı sitokinlerin artışı bakteriyel enfeksiyonu desteklemektedir, özellikle IL-6 EVD kateteri olan hastalarda menenjitin tanısı açısından anlamlı bulunmuştur (7). Bizim

çalışmamızda da IL-6 kontrol grubu ile menenjit grubu karşılaştırıldığında menenjit grubunda IL-6 belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Menenjit grubu pleositozu olan ve menenjit olmayan grupla karşılaştırıldığında, IL-6 belirgin olarak yüksek idi ($p < 0,001$). IL-6 düzeyleri için eşik değeri >70 pg/mL, duyarlılığı %79,3 ve özgüllüğü %87,27 olarak bulundu. Negatif prediktif değeri de %88,9 olarak yüksek bulundu. Veriler çalışılan ticari kite göre değişse de literatür ile uyumlu idi. İntrakraniyal kanaması olan ve postoperatif aseptik menenjit olan hastalarda da IL-6 ve IL-8 düzeyleri yüksekti.

IL-8 monositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir ve nötrofiller için kemotaktiktir. IL-8 uygulaması MSS'de PNL lökositlerin birikimine yol açar (67,103). Fakat bakteriyel menenjitli hastalarda yapılan iki çalışmada BOS'da IL-8 seviyeleri ve granülosit sayısı arasında ilişki bulunamamıştır (11). Seki ve ark. (27) tarafından bakteriyel menenjitte IL-8 seviyesi ile ilgili yapılan çalışmada bakteriyel menenjit grubunda IL-8 seviyeleri ($224 \pm 2,57$ pg/mL) aseptik menenjit grubuna göre anlamlı olarak farklı ve lökosit sayısı protein seviyesi ve glukoz seviyesi kadar tanı değeri yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada IL-6 aseptik menenjit ve bakteriyel menenjitte de yüksek bulunmuş ve meninks inflamasyon bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Lopez-Cortez ve ark. (104) çalışmasında bakteriyel menenjitte IL-8'i yüksek bulmuş; eşik değerini 2,5 ng/dL olarak belirlemiştir. Çeşitli çalışmalarda eşik değerleri kullanılan metoda ve ticari kite göre farklılık göstermektedir. IL-8 standart belirteçlerin yanında hızlı tanıda yardımcı olabilmek açısından anlamlı olabilir (10,97) . Biz de IL-8 testi için eşik değeri >90 pg/mL olarak alındığında, duyarlılığı %89,66 ve özgüllüğü %63,6 olarak tespit ettik. Ayrıca negatif prediktif değeri yüksek bulduk (%92,1).

BOS'daki IL-8 yüksekliğinin meninkslerdeki endotel hücrelerinden mi yoksa intravasküler alandaki monositlerden mi kaynaklandığının belirlenmesi için Western Blot çalışmaları yapılabilir (27).

Lopez ve ark. (6) beyin cerrahisi sonrası yaptıkları bir çalışmada BOS'da aseptik menenjite bağlı pleositoz ile BOS enfeksiyonuna bağlı pleositozun ayırımında; TNF- α sensitivitesi %74, eşik değeri 150 pg/mL

bulunmuştur. IL-6 ve IL-8 için yeterli bir eşik değeri bulunamamıştır.

TNF- α monositler, makrofajlar, mikroglial hücreler, astrositler ve endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (68). Çocuklarda menenjitte TNF- α seviyeleri menenjit olmayan hastalara göre belirgin yüksek bulunmuştur (31, 63,97). Fakat TNF- α aseptik menenjit hastalarında da %84,6 pozitif bulunmuştur (31). Antibiyotik tedavisi sonrasında TNF- α düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (63). Literatürde BOS'daki inflamatuvar belirteçlerle ilgili değişik sonuçlar mevcuttur. Bazı yayınlarda TNF- α bakteriyel menenjitle ilişkili bulunmamıştır (6,8,31,33,98). Yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın mononükleer hücrelerde hızlı apoptoza neden olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca çalışmalarda TNF- α düzeyleri BOS'daki lökosit, protein ve glukoz seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (31). Çalışmamızda nozokomiyal menenjit hastalarında TNF- α hem aseptik menenjit, hem de bakteriyel menenjit hasta grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

IL-17, CD4 hafıza T hücreleri tarafından üretilen güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Bazı Th1 hücreleri IL-17 ve IFN üretse de, IL-17 çoğunlukla Th 17 hücreleri tarafından üretilir (11,77). IL-17, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin ve kemokinlerin o bölgede üretimini tetikler. IL-23/17 aksı gram pozitif ve gram negatif bakteri enfeksiyonlarında konak savunmasında nötrofil göçünü sağlayarak etkili olduğu bildirilmiştir. IL-17 doku harabiyetine neden olarak kan-beyin bariyerini bozar (11,82). Asano ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada önceki çalışmaların aksine, IL-17 bakteriyel ve aseptik menenjitte yüksek bulunmuştur. IL-17 ile ilgili diğer vücut sıvılarında yapılmış çalışmalar olsa da bakteriyel menenjitte yapılan çok fazla sayıda çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda hastalarda IL-8 ve IL-6 seviyeleri yüksek olmasına rağmen IL-17 seviyeleri çok düşük bulundu ve anlamlı bir eşik değeri bulunamadı. Buna göre IL-17 ve TNF- α testi, çalışmamızda nozokomiyal menenjit grubu ile kontrol grubunu ayırmada performansları yeterli bulunmadı.

Özetle; çalışmamızda nozokomiyal bakteriyel menenjitte IL-6, IL-8, IL-17 ve TNF- α sitokinlerinin ve D-laktatın tanıya katkılarını araştırdık. Beyin cerrahi girişimlerinin özellikle IL-6 ve IL-8 de artışa neden olduğu fakat bakteriyel MSS enfeksiyonlarında bu artışın daha fazla olduğunu tespit ettik.

Beyin cerrahisi hastalarında aseptik ve enfeksiyona bağlı pleositoz ayrımında D-laktat, IL-8 ve IL-6'nın özgüllük ve duyarlılığını yüksek bulduk. Bu parametreler nozokomiyal menenjit ile aseptik menenjit ayrımında hızlı tanıda değerli olduğunu düşünmekteyiz. Fakat daha kesin sonuçlar elde etmek için büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010; 14:1-15.
2. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect* 2011; 62:255-62.
3. Chen Z, Wang Y, Zeng A, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin Chim Acta* 2012; 413:1512-5.
4. Kleinea TO, Zwerenzb P, Zöfelc P, Shiratori KI. New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 2003; 61:287-97.
5. Nadal D, Leppert D, Frei K, et al. Tumour necrosis factor- α in infectious meningitis. *Arch Dis Child* 1989; 64:1274-9.
6. López-Cortés LF, Marquez-Arbizu R, Jimenez-Jimenez LM, et al. Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28:215-9.
7. Hopkins SJ, McMahon J, Singh N, et al. Cerebrospinal fluid and plasma cytokines after subarachnoid haemorrhage: CSF interleukin-6 may be an early marker of infection. *J Neuroinflammation* 2012; 9:1-9.
8. Asi-Bautista MC, Heidemann SM, Meert KL, Canady AI, Sarnaik AP. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 concentrations in cerebrospinal fluid predict ventriculoperitoneal shunt infection. *Crit Care Med* 1997; 25:1713-6.
9. Vázquez JA, Adducci C, Coll C, Godoy Monzón D, Iserson KV. Acute meningitis prognosis using cerebrospinal fluid interleukin-6 levels. *J Emerg Med* 2012; 43:322-7.
10. Pinto VL, Rebelo MC, Gomes RN, et al. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2011; 15:156-8.
11. Asano T, Ichikia K, Koizumia S, et al. IL-17 is elevated in cerebrospinal fluids in bacterial meningitis in children. *Cytokine* 2010; 51:101-6.
12. Kawakami Y, Tsukimoto M, Kuwabara, K et al. Tumor Necrosis Factor- α -induced Mononuclear Cell Death May Contribute to Polymorphonuclear Cell Predominance in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Bacterial Meningitis. *J Nippon MedSch* 2011; 78:360-6.
13. Barichello T, Dos Santos I, Savi GD, et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels in the brain and cerebrospinal fluid after meningitis induced by *Streptococcus pneumoniae*. *Neurosci let* 2009; 467:217-9.
14. Brown EM, Louvois J, Bayston R, Lees PD, Pople IK. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or

- aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br J Neurosurg* 2000; 14:7-12.
15. Grille P, Torres J, Porcires F, Bagnulo H. Value of cerebrospinal fluid lactate for the diagnosis of bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *Neurocirugía* 2012; 23:131-5.
 16. Öztürk R, Çetinkaya Y, Kurtuğlu D. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesi Türkiye Deneyimi 2011; 14-19.
 17. Magill SS, Hellinger W, Cohen J, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Jacksonville, Florida. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:283-91
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/National Healthcare Safety Network (NHSN) Surgical site infection (SSI) event. Procedure-associated module SSI 2015. Available from <<http://www.cdc.gov>>, accessed: 05.02.2015.
 19. Akata F. Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonları. Doğanay M, Ünal S (eds): *Hastane enfeksiyonları kitabı*, Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 607-28.
 20. McClelland S, Hall AW. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis* 2007; 45:55-9.
 21. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-40.
 22. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:606-8.
 23. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36:309-32.
 24. Zarrouk V, Vassor I, Bert F, et al. Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1555-9.
 25. Ross D, Rosegay H, Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1988; 69:669-74.
 26. Kim HI, Kim SW, Park GY, et al. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med* 2012; 27:171-9.
 27. Seki T, Joh K, Oh-ishi T. Augmented production of interleukin-8 in cerebrospinal fluid in bacterial meningitis. *Immunology* 1993; 80:333-5.
 28. Hussein AS, Shafran JD. Acute bacterial meningitis in adults. *Medicine* 2000; 79:360-8.
 29. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Eng J Med* 2010; 362:146-54.
 30. Ziai WC, Lewin JJ. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin* 2008; 26:42-68.

31. Mukai AO, Krebs VLJ, Bertoli CJ, Okay TS. TNF- α and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children. *Pediatr Neurol* 2006; 34:25–9.
32. Reingold AL, Broome CV. Nosocomial central nervous system infections. Bennett JV, Brachman PS eds. *Hospital Infections*. 3 th ed. Little, Brown and Company 1992; 673-85.
33. Paul R, Koedel U, Winkler F, et al. Lack of IL-6 augments inflammatory response but decreases vascular permeability in bacterial meningitis. *Brain* 2003; 126:1873-82.
34. Metin F, Erdem İ, Bakırcı A, Göktaş P. Postoperatif Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2007; 1:193-203.
35. Öztoprak N, Çelebi G, Baruönü F, Kalaycı M. Çift etkenli nozokomiyal menenjit ve intraventriküler gentamisin tedavisi. *Mikrobiyol Bül* 2008; 42:497-501.
36. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 2006; 59:126-33.
37. Morris A, Low DE. Nosocomial bacterial meningitis, including central nervous system shunt infection. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 3:735-50.
38. Reichert MC, Medeiros EA, Ferraz FA. Hospital acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors. *Am J Infect Control* 2002; 30:158-64.
39. Dizbay M, Tunçhan ÖG, Arman D, Baş S, Gürsoy A, Aktaş F. Nozokomiyal santral sinir sistemi enfeksiyonlarında mortaliteyi etkileyen faktörler. *Ankem Derg* 2011; 25:6-11.
40. Wang KW, Chang WN, Huang CR, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci* 2005; 12:647-50.
41. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328:21–8.
42. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect* 2007; 66:71-8.
43. Sigurardottir B, Bjornsson OM, Jonsdottir KE, Erlendsdottir H, Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults: a 20-year overview. *Arch Intern Med*. 1997; 157:425–30.
44. Conen A, Walti LN, Merlo A, Fluckiger U, Battegay M, Trampuz A. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11 year period. *Clin Infect Dis* 2008; 47:73-82.
45. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long term follow up. *Childs Nerv Syst* 2006; 22:692-7.
46. Chang WN, Lu CH, Huang CR, et al. Changing epidemiology of adult bacterial meningitis in southern Taiwan: a hospital based study. *Infection* 2008; 36:15–22.

47. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2008; 62:688-700.
48. Wong GK, Poon WS, Wai S, et al. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:759-61.
49. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery* 2006; 58:56-60.
50. Baltas I, Tsoulfa S, Sakellariou P, Vogas V, Fylaktakis M, Kondodimou A. Post traumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery* 1994; 35:422-6.
51. Choi D, Spann R. Traumatic cerebrospinal fluid leakage: risk factors and the use of prophylactic antibiotics. *Br J Neurosurg* 1996; 10:571-5.
52. Cemal B, Tekiner A, Yetkin A, ve ark. Beyin cerrahi girişimleri sonrası gelişen hastane kökenli menenjitlerin değerlendirilmesi. *Hastane Enfeksiyon Derg* 2005; 9:218-24.
53. Tavares WM, Machado AG, Matushita H, Plese JP. CSF markers for diagnosis of bacterial meningitis in neurosurgical postoperative patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64:592-5.
54. Almeida AN, Marino R, Aguiar PH, Teixeira MJ. Postoperative fever after hemispherectomy: the role of non-infectious factors. *Seizure* 2006; 15:340-3.
55. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy related infections: a prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984; 310:553-9.
56. Cesur S, Altın N, Toros GY, ve ark. Beyin cerrahisi sonrası çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı nozokomiyal menenjit gelişen olguda intratekal netilmisin tedavisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011; 41:168-71.
57. Palabıyıkoglu I, Tekeli E, Cokca F, et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect* 2006; 62:94-7.
58. Saçar S, Turgut H, Toprak S, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4 year period. *BMC Infect Dis*. 2006; 6:43-8.
59. Khan FY, Abukhattab M, Baager K. Nosocomial postneurosurgical *Acinetobacter baumannii* meningitis: a retrospective study of six cases admitted to Hamad General Hospital, Qatar. *Journal of Hospital Infection* 2012; 80:176-9.
60. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, ve ark. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-84.
61. Rodríguez GA, Maradona JA, Asensi V, et al. Postsurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: study of 22 cases and review of the literature. *Rev Clin Esp* 2001; 201:497-500.
62. Çerikçioğlu N, Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Üçüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 2411-26.

- 63.Taskin E, Turgut M, Kılıç M, Akbulut H, Aygun AD. Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators of Inflammation*. 2004; 13:269-73.
- 64.Moss AJ, Hamburger S, Moore BR, Jeng LL, Howie LJ. Use of Selected Medical Device Implants in the United States. *Adv Data* 1991; 191:1-24.
- 65.Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:83-7.
- 66.Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1-14.
- 67.Spanaus KS, Nadal D, Pfister HW, et al. C-X-C and C-C chemokines are expressed in the cerebrospinal fluid in bacterial meningitis and mediate chemotactic activity on peripheral blood derived polymorphonuclear and mononuclear cells in vitro. *J Immunol* 1997; 158:1956–64.
- 68.Van Furth AM, Roord JJ, van Furth R. Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy. *Infection and Immunity* 1996; 64:4883-90.
- 69.Beutler B, Cerami A. Cachectin. More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 317:379-85.
- 70.Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995; 16:21-6.
- 71.Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985; 230:630-2.
- 72.Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, et al. Prognostic Values of Tumor Necrosis Factor/Cachectin, Interleukin-1, Interferon- α , and Interferon- γ in the Serum of Patients with Septic Shock. *J Infect Dis* 1990; 161:982-7.
- 73.Hoffmann O, Priller J, Prozorovski T, et al. TRAIL limits excessive host immune response in bacterial meningitis. *J Clin Invest* 2007; 117:2004-13.
- 74.Fong Y, Lowry SF. Tumor necrosis factor in pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 55:157-70.
- 75.Dandona P, Nix D, Wilson WF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605-8.
- 76.Täuber MG, Moser B. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: Biology and clinical implications. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1-12.
- 77.Mei FJ, Ishizu T, Murai H, et al. Th1 shift in CIDP versus Th2 shift in vasculitic neuropathy in CSF. *J Neurol Sci* 2005; 228:75–85.
- 78.Akdiş M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins from 1 to 37 and interferon γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:701-21.
- 79.Roark CL, Simonian PL, Fontenot AP, et al. $\gamma\delta$ T cells: an important source of IL-17. *Curr Opin Immunol* 2008; 20:353-7.
- 80.Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Gamma delta T cell receptors without a job. *Immunity* 2009; 31:181-3.

81. Zelate T, de Luca A, Angelo C, Moretti S, Romani L. Th17 in host defense. *Eur J Immunol* 2009; 39:634-75.
82. Chen X, Zhang G, Li Y, et al. Circulating B7-H3 (CD276) elevations in cerebrospinal fluid and plasma of children with bacterial meningitis. *J Mol Neurosci* 2009; 37:86-94.
83. Wong GK, Poon WS, Ip M. Use of ventricular cerebrospinal fluid lactate measurement to diagnose cerebrospinal fluid infection in patients with intraventricular haemorrhage. *J Clin Neuro* 2008; 15:654-5.
84. Smith SM, Eng RH, Campos JM, Chmel H. D-lactate measurements in the diagnosis of bacterial infections. *J Clin Microbiol* 1989; 27:385-8.
85. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features and pathophysiologic mechanisms. *Medicine* 1998; 77:73-82.
86. Salord F, Druel B, Grando J, et al. Aseptic meningitis: demonstration of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by gene amplification. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995; 14:320-5.
87. Huttoya M, Beno P, Benca J, et al. Insufficient therapy for nosocomial meningitis negatively affects survival, sequellae and has social consequences. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28:19.
88. Pönkä A, Ojala K, Teppo AM, et al: The differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis using cerebrospinal fluid laboratory tests. *Infection* 1983; 11:129-31.
89. Weinstein MP, LaForce FM, Mangi RJ, Quintiliani R. Nonpneumococcal Gram positive coccid meningitis related to neurosurgery. *J Neurosurg* 1977; 47:236-40.
90. Krcmery V, Paradisi F. Pediatric Nosocomial Meningitis Study Group. Nosocomial bacterial and fungal meningitis in children; an eight year national survey reporting 101 cases. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:143-7.
91. Mombelli G, Klastersky J, Coppens L, Daneau D, Nubourgh Y. Gram negative bacillary meningitis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1983; 58:634-41.
92. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999; 29:69-74.
93. Halperin ML, Kamel KS. D-lactic acidosis: turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 1996; 49:1-8.
94. Marcos MA, Vila J, Gratacos J, Brancos MA, Jimenez de Anta MT. Determination of D-lactate concentration for rapid diagnosis of bacterial infections of body fluids. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:966-9.
95. Welmer A, Prange J, Gerber J, et al. D- and L- lactate in rabbit and human bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:909-13.
96. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:118-36.
97. Hamed A, Ayatollahi H, Ataee Nakhaee A. Evaluation of IL-6 and high

- sensitive C reactive protein value in CSF and serum children suspected meningitis referred to pediatric emergency room. *Iranian Red Cres Med J* 2012; 14:822-5.
98. Matsuzono Y, Narita M, Akutsu Y, Togashi T. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system infections. *Acta Paediatr* 1995; 84:879–83.
 99. Sprenger H, Rösler A, Tonn P, et al. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80:155-61.
 100. Yokohama T, Oda M, Ogura S, et al. Relationship of interleukin-8 and colony-stimulating factors to neutrophil migration in aseptic meningitis. *Acta Paediatr* 1996; 85:303-7.
 101. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118:503–8.
 102. Møller K, Tofteng F, Qvist T et al. Cerebral output of cytokines in patients with pneumococcal meningitis. *Crit Care Med* 2005; 33:979–83.
 103. Abdelmoez AT, Zaky DZ, Maher AM. Role of cerebrospinal fluid IL-8 as a marker for differentiation between acute bacterial and aseptic meningitis. *J Egypt Soc Parasitol* 2014; 44:205-10.
 104. Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J, et al. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role as neutrophil chemotactic factor. *J Infect Dis* 1995; 172:581-4.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında tezimin hazırlanması, yürütülmesi ve uzmanlık eğitimim boyunca çok büyük emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Emel Yılmaz'a, bilgi ve tecrübe ve manevi desteğini esirgemeyen, değerli hocalarım Prof. Dr. Reşit Mıstık ve Prof. Dr. Halis Akalın'a, her zaman insan ilişkileri ve hayata pozitif bakış açısı konusunda örnek aldığım Doç. Dr. Yasemin Heper'e; Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda tezimin çalışılmasında çok büyük ilgi ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Arzu Oral'a, tezimin immünoloji ayağının yürütülmesinde büyük emeği olan Prof. Dr. Barbaros Oral, Figen Aymak ve Furkan Güvenç'e; bizlere destek ve yardımını esirgemeyen değerli Yrd. Doç. Dr. Esra Kazak'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Gülay Çekiç Mor, Nesrin Kebabcı, Tekin Tuncel, Sümeyra Şimşek ve klinik rotasyonlarım süresince beraber huzurla çalıştığım İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı asistan ve uzmanlarına, başta Selma Köse, Zeynep Kaş ve Embiye Soydan olmak üzere tüm Enfeksiyon Hastalıkları hemşirelerine, zorlu klinik günlerinde her yardımımıza koşan personelimiz Gürsel Naimoğlu, Eyüp Yalçın, Cemal Kahraman, Hüseyin Altınsoy ve Nurşen Güler'e, laboratuvarda görev yapan hemşire, biyolog, teknisyen ve personel arkadaşlarıma, tezimin istatistik analizini yapan Doç. Dr. Güven Özkaya'ya çok teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk dönemini geçirdiğim Celal Bayar Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları hocaları, asistanları, hemşireleri ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Tıp mesleğindeki en yorucu dönemlerden biri olan asistanlık eğitimi boyunca birlikte her türlü zorluğa birlikte göğüs geren eşim Ahmet'e; günler ve gecelerce ondan uzak kalmama rağmen beni sevmekten vazgeçmeyen yaşama sevincim, canım oğlum Sina'ya; bu yola çıktığım ilk günden bugüne kadar maddi manevi hiçbir desteğini benden esirgemeyen kıymetli anne, baba ve ağabeyime, her aradığımda yanımda olan ikinci ailem eşimin ailesine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

19.02.1978 tarihinde Burdur'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Manisa'da tamamladım. 1995 yılında Manisa Fatih Anadolu Lisesi'nden mezun olup Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. 2002 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2003 yılında Balıkesir İvrindi Ana Çocuk Sağlığı'nda mecburi hizmete başladım. 2004-2007 yıllarında İvrindi 112 ASH'de ve 2007-2009 yılları arasında ise Balıkesir Merkez 15 no'lu Sağlık Ocağı'nda çalıştım. 2009 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak girdim. 2011 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na geçiş yaptım. Evli ve bir çocuk annesiyim.