

# Bakteriyel ve Viral Meninjitli Çocuklarda Beyin Omurilik Sıvısı ve Plazmada TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ve sICAM-1 Düzeyleri

Filiz ODABAŞI (\*), Yıldız CAMCIOĞLU (\*), Necla AKÇAKAYA (\*), Haluk ÇOKUĞRAŞ (\*),  
Feza OTAĞ (\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Adezyon moleküllerinden soluble intersellüler adezyon molekülü-1 (sICAM-1)' in meninks inflamasyonu sırasında kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonlarını tespit etmek, bunların kan ve BOS tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) düzeyleri ve akut faz reaktanları (AFR) (lökositoz, nötrofili, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile ilişkilerini belirlemek, bu parametrelerin tedaviye yanıt süresi ve şeklinde olabilecek değişikliklerin tanı ya da ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek sabit bir parametre ile paralellik gösterip göstermediğini saptamak.

**Metod:** Bakteriyel (Grup A) ve viral meninjit (Grup B) tanısı almış 29, kontrol grubu olarak febril veya afebril konvülsiyon geçirmiş 17 çocuk çalışmaya alınmıştır. 2-12 yaşları arasındaki hasta ve kontrol grubundan, ilk başvuru sırasında hemogram, CRP, ESH ve şeker tayini için venöz kan örnekler alınmıştır. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 ölçümü için kan ve BOS örnekleri alınarak -70° C de çalışma gününe kadar saklanmıştır. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 ELISA yöntemi ile tayin edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmada Mann-Whitney ve Kruskal Wallis testleri uygulanmıştır.

**Sonuç:** Akut bakteriyel ve viral meninjitlerde plazma sICAM-1 değerleri ile akut faz reaktanları arasında korelasyon yoktur. Akut bakteriyel meninjitte plazma sICAM-1 düzeyleri plazma TNF- $\alpha$  düzeyi ile paralellik göstermekte, BOS şekeri ile BOS sICAM-1 düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. Serum ve BOS sICAM-1 değerleri süregelen meninks inflamasyonunu sitokinlerden daha hassas olarak gösterdiğinden prognostik değerlendirmede tek başına sICAM-1' den yararlanılabilir. Meninjit sırasında lokal olarak merkezi sinir sisteminde (MSS) üretilen sICAM-1 subaraknoid bölgede hücrel aktivasyonu, sitokin salgısı ve inflamasyon derecesini yansıtmaktadır. Viral meninjitte ise BOS' nda sICAM-1 ölçümü tanıda sitokin ölçümünden çok daha değerli bulunmuştur. Sonuç olarak bakteriyel ve viral meninjitin ayırıcı tanısında BOS sICAM-1 düzeyi sitokin düzeyinden daha hassas bir parametre olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Bakteriyel meninjit, Viral meninjit, Beyin Omurilik sıvısı, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , sICAM-1

## SUMMARY

**TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , sICAM-1, Levels in Plasma and Cerebrospinal Fluid in Children with Bacterial and Viral Meningitis**

**Aim:** To measure concentrations of soluble intercellular adhesion molecul-1(sICAM-1) in blood and CSF during meningeal inflammation, to find the relationship between these adhesion molecules and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  levels in blood and CSF, and acute phase reactants (leukocytosis, neutrophilia, CRP, ESR); to determine whether changes of these parameters-duration of response time to therapy or how to response to therapy-show any parallel relationship with a constant parameter that can help diagnosis or differential diagnosis.

**Methods:** 29 children aged between 2 months-12 years of age, diagnosed as bacterial (group A) and viral meningitis (group B) and as a control group, 17 children who had febrile or afebril convulsions were included the study. The survey had been conducted between June 1994-January 1996. Children were excluded who has been prescribed antibiotic and corticosteroid 3 days prior to admission. On admission, venous blood samples were taken from both patient and control groups, for measurement of CRP, ESR, WBC, blood smear, complete blood counts and glucose levels. Measurement of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and sICAM-1 levels were performed with ELISA. Mann-Whitney and Kruskal Wallis tests were performed for statistical analysis.

**Results:** In acute bacterial and viral meningitis, there's no correlation between plasma sICAM-1 levels and acute phase reactants. In acute bacterial meningitis plasma sICAM-1 level show parallelity with plasma TNF- $\alpha$  level. There's negative correlation between CSF glucose level and CSF sICAM-1 level. As serum and CSF sICAM-1 levels show ongoing meningeal inflammation more sensitively than cytokines, in a prognostic evaluation sICAM-1 can be used alone. During meningitis, sICAM-1 that produced locally in CNS shows cellular activation in subarachnoid area, cytokines release and degree of inflammation. In viral meningitis, sICAM-1 level measurement in CSF is found much more valuable in diagnosis than cytokine measurement. As a results in differential diagnosis of viral and bacterial meningitis, CSF sICAM-1 level can be used as a more sensitive parameter than cytokine levels.

**Keywords:** Bacterial meningitis, Viral meningitis, Cerebrospinal fluid, Tumor Necrosis Factor-alfa, Interleukin 1-beta, Soluble Intercellular Adhesion Molecul-1

(\* ) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul

(\*\* ) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi, İstanbul

## GİRİŞ

Meninjit, çocukluk çağının morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalığıdır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan ve yaşlılarda meninjit, yaşamı tehdit edici özelliğini korumaktadır. Günümüzde hem tıbbi bakım ve tedavideki ilerlemeler hem de etkin bakterisid antibiyotiklerin kullanılması sonucu bakteriyel meninjite bağlı ölüm oranı süt çocukları ve daha büyük çocuklarda % 3-7 arasında değişmektedir(1).

Meninjitte ilk ve en önemli olay kan-beyin bariyerinin bozulmasıdır. Subaraknoid bölgeye ulaşan bakterilerin ortama bıraktığı teikoik asit ve lipopolisakkarit gibi hücre duvarı ve zarına ait aktif yapıların güçlü inflamatuvar etkileriyle astroid ve mikroglialar gibi serebral makrofaj eşdeğeri hücreler ve beyindeki endotel hücrelerinden tümör nekroz faktör, interlökin-1 gibi sitokinler ve başka bir takım inflamasyon mediyatörleri salgılanır(1). Bu sitokinler kapiller endotel hücreleri ve lökositlerin yüzeyinde çeşitli adezyon moleküllerinin belirmesine yol açarlar(2,3). Diğer taraftan C5a ve interlökin-8 (IL-8) lökositlerin BOS'nda toplanmasına yardımcı olurlar. Lökositlerden salınan reaktif oksijen radikalleri sitokinlerle birlikte araşidonik asit döngüsünü tetiklerler. Bu mekanizmalar aracılığı ile endotele yapışan lökositler kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olurlar (4). Sonuçta bariyer geçirgenliği, uyarının gücü ve süresine bağlı olarak farklı derecelerde artar. Serum proteinleri ve diğer makromoleküller BOS'a geçer(5,6). Tüm bu inflamatuvar olaylar BOS dinamiğini, beyin metabolizmasını ve serebrovasküler oregülasyonu bozar. Özellikle bakteriyel meninjit sonrası sık görülen nöron hasarı bu patofizyolojik mekanizmaların birbirleriyle etkileşmeleri yolu ile meydana gelmektedir(5). Meninjitin patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, morbidite ve mortalite açısından en önemli faktör olan subaraknoid bölgedeki inflamasyonu azaltmaya yönelik yeni tedavi yaklaşımlarını da gündeme getirmiştir.

Çalışmamızda bu bilgiler ışığında, solubl adezyon moleküllerinden sICAM-1'in meninks inflamasyonu sırasında kan ve BOS konsantrasyonlarını tespit ederek, bunların kan ve BOS tümör nekroz faktör-alfa

(TNF- $\alpha$ ), interlökin-1beta (IL-1 $\beta$ ) düzeyleri ve akut faz reaktanları (AFR) (lökositoz, nötrofili, C-reaktif protein [CRP], eritrosit sedimentasyon hızı [ESH] ) ile ilişkilerini saptamayı amaçladık. Ayrıca bu parametrelerin tedaviye yanıt süresi ve şeklinde olabilecek değişikliklerin tanı ya da ayırıcı tanıya yardımcı olacak sabit bir başka parametre ile paralellik gösterip göstermediğini saptamaya çalıştık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı tarafından Haziran 1994-Ocak 1996 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma için tüm hastaların ailelerinden izin alınmıştır.

### Hasta grubu

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve İnfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı'nda BOS biyokimyası, sitoloji, bakteri antijeni ve kültür sonuçlarına göre bakteriyel meninjit (Grup A) veya viral meninjit (Grup B) tanısı alan 6 haftadan büyük çocuklar hasta grubuna dahil edilmiştir. Son üç gün içinde sistemik antibiyotik ve/veya kortikosteroid kullanan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Bakteriyel menenjitli hastaların yaşları 2 ay- 12 yaş arasında değişmekte olup yaş ort $\pm$ SS' ları 2.36 $\pm$ 3.36 yıldır. 14 hastanın 7' si erkek, 7' si kızdır. Viral menenjitli olguların yaşları 9 ay-11 yaş arasında olup yaş ort $\pm$ SS' ları 5.9 $\pm$ 3 yıldır. 15 viral menenjitli çocuğun 12' si erkek, 3' ü kızdır.

### Kontrol grubu

İki grup hasta kontrol grubu olarak alınmıştır.1. grup (Grup C); ateşi ve meninks irritasyon bulguları olan, lomber ponksiyon yapılarak BOS'nda meninjit bulguları saptanmayan 2' si kız 10 hastadan oluşturulmuştur. Olguların yaşları 3 ay-12 yaş arasında değişmekte olup yaş ort $\pm$ SS' ları 2.64 $\pm$ 3.67 yıldır. Hastaların hiç biri son 3 gün içinde antibiyotik kullanmamıştır.

İkinci grup (Grup D); ateş olmaksızın konvülsiyon geçiren veya şüpheli meninks irritasyon bulguları olan 3' ü erkek 7 hastadan oluşmaktadır. Olguların yaşları 3 ay- 11 yaş arasında olup yaş ort±SS' ları 4.38±4.87 yıldır. Son üç gün içinde antibiyotik ve/veya kortikosteroid kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

## Yöntem

İlk başvuru sırasında hem hasta hem de kontrol grubunda hemogram, CRP, ESH ve şeker tayini için venöz kan örnekleri alınmıştır. Ayrıca bakteriyel meninjitli hastalardan hemokültür alınmıştır, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 ölçümü için steril EDTA' lı cam tüplere her olgudan 3 cc venöz kan alındıktan sonra örnekler 10 dakika içinde 3000 rpm' de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Ayrılan plazma üçe bölünerek steril tüplere aktarıldıktan hemen sonra -20° C' de dondurulmuştur. En geç 2 gün içinde -70° C' lik derin dondurucuya nakledilerek çalışma gününe kadar saklanmıştır. Kan örnekleri alındığı sırada hasta ve kontrol grubuna lomber ponksiyon yapılmıştır. BOS' da protein, şeker, lökosit ve lateks aglütinasyon yöntemi ile bakteri antijeni tayini yapılmıştır.

Ayrıca bütün olgulardan BOS kültürü ile birlikte steril kuru cam tübe , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 tayini için 2 cc. BOS örneği alınmıştır. Bu örnekler 3000 rpm' de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Supernatan üçe bölünerek steril tüplere alınmış ve -20° C' de dondurulduktan sonra en geç iki gün içinde -70° C' lik derin dondurucuya nakledilerek çalışma gününe kadar burada saklanmıştır.

Hastalardan 6' sına ampicilin+sefotaksim, 8' ine kristalize penisilin+kloramfenikol bağlanmıştır. Bir hastanın BOS kültüründe L. monocytogenes ürediğinden, uygulanan kristalize penisilin+kloramfenikol yerine antibiyogram sonucuna göre ampicilin+sefotaksim tedavisine geçilmiştir.

Viral menenjitli olgular, semptomatik tedavi uygulanarak klinik izleme alınmışlardır. Bakteriyel meninjitli hastalardan antibiyotik tedavisinin 3. veya 4. günü, viral meninjitli olgulardan yatışın 6. veya 7. gününde (konvelesan dönem) ilk başvuru sırasında yapıldığı gibi hemogram, şeker, CRP ve ESH tayini

için venöz kan örnekleri alınmıştır.

Yine steril EDTA' lı tüplere 3 cc. venöz kan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerlendirmesi için alınmış ve daha önce yapılan işlemler tekrarlanmıştır. Aynı anda alınan BOS örneklerinde de şeker, protein ve lökosit tayin edilmiştir. Her olgudan alınan 2 cc. BOS santrifüj edildikten sonra üçe bölünerek ayrıca steril kuru tüplere aktarılmış ve TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 çalışması için daha önce anlatılan işlemlerden geçirilerek aynı koşullarda saklanmıştır. Bundan başka yine bakteriyel menenjitli olgulardan 2. BOS kültürleri de alınmıştır.

TNF- $\alpha$  tayini tek basamaklı sandwich ELISA (TNF- $\alpha$ , Trousse De Dosage Immunoenzymatique Immunoassay Kit, Immunotech, France) yöntemi ile yapılmıştır. Anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara önce 100' er  $\mu$ l anti-TNF- $\alpha$  antikoru içeren konjugat, daha sonra standart ve örneklerden 100' er  $\mu$ l pipetlenmiştir. 120 dakikalık inkübasyon süresinden sonra aspire edilen kuyucuklar yıkanmıştır. Tüm kuyucuklara 200  $\mu$ l kromojen substrat (para-nitrofenil fosfat) eklenip tekrar inkübe edilmiştir. Reaksiyon stop solüsyonla durdurularak ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunmuştur.

IL-1 tayini iki basamaklı sandwich ELISA (IL-1 $\beta$ , Immunoenzymometric Assay Kit, Immunotech International, France) yöntemi ile yapılmıştır. Anti-IL-1 $\beta$  antikoru ile kaplanmış kuyucuklara standart ve örneklerden pipetlenerek üzerine 100' er  $\mu$ l sulandırıcı eklenmiştir. 4 saatlik inkübasyondan sonra antikor fazlası yıkanarak uzaklaştırılmış ve konjuge anti-IL-1 $\beta$  antikoru kuyucuklara pipetlenmiştir. İkinci inkübasyondan sonra yıkama işlemi tekrarlanmıştır. Her kuyucuğa 200  $\mu$ l. kromojenik substrat eklenerek 3. inkübasyon yapılmıştır. Stop solüsyonu ile reaksiyon durdurulduktan sonra ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunmuştur.

sICAM-1, sandwich ELISA (Parameter Human ICAM-1 Immunoassay, R&D Systems, England) yöntemi ile tayin edilmiştir. Anti-ICAM-1 antikoru ile kaplı kuyucuklara 100' er  $\mu$ l HRP(Horse Radish Peroksidaz) ile konjuge edilmiş anti-ICAM-1 antikoru pipetlenmiştir. Standart ve örneklerden 100' er  $\mu$ l kuyucuklara eklenerek 37°C de 1.5 saat inkübe edil-

miştir. Fazla antikorun uzaklaştırılmasından sonra subtrat solüsyonundan (tetrametil benzidin) kuyucuklara 100' er µl pipetlendikten sonra ikinci inkübasyon yapılmıştır. Reaksiyon stop solüsyonu ile durdurulmuş ve ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunmuştur.

#### İstatistiksel değerlendirme

İki farklı gruba ait değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında alınan örneklerle ait verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon, verilerin birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizinden yararlanılmıştır. 0.05 ve daha küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Değişkenlerin cut-off noktası kontrollerin ortalaması  $\pm$  SS değeri normal aralık olarak kabul edilerek belirlenmiştir. Oluşturulan gruplar ise X (chi) testi ile değerlendirilmiştir.

#### BULGULAR

##### Bakteriyel meninjitli olgular

İlk başvuru sırasında 13 hastada (%92.8) lökositöz ve nötrofil olup tüm olgularda (%100) CRP ve ESH yükselmiştir. Yine ilk başvuru sırasında alınan hemokültürlerde H.influenza tip b (Hib) (n=2), N. meningitidis (n=1) üremiş olup diğerleri steril kalmıştır.

Antibiyotik tedavisinin 3. veya 4. gününde alınan 2. kan örneklerinde 2 hastada (% 14.2 ) lökositöz ve 4 hastada (% 28.5) nötrofil olup 12 hastada (%85.7) CRP ve ESH yüksek bulunduğu halde ilk ve 2. serum CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır (p=0,001). Tüm 2. CRP ve ESH değerleri ilk örneklerden düşüktür.

İlk başvuru sırasında alınan plazma örneklerinin 4'ünde (% 28.6) TNF- $\alpha$  , 6'sında (% 42.8) IL-1 $\beta$  ve 7'inde (% 50) sICAM-1 yüksek bulunmuştur. 2. plazma TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$  değerlerinin ise hepsi normale dönmüş olup, sICAM-1 sadece 1 hastada (% 7.1) yüksek olarak kalmıştır. İlk ve 2. plazma TNF- $\alpha$  (p=0,001), IL-1 (p=0,0019) ve sICAM-1 (p=0,001) değerleri arasında ileri derecede anlamlı fark vardır.

Bu parametreler tedavi sırasında alınan örneklerde ilkinde göre daha düşüktür.

İnisyal olarak alınan plazma örneklerinde TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$  (p=0.004), TNF- $\alpha$  ve sICAM-1 (p=0.02) ve CRP ile ESH (p=0.001) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Plazma sICAM-1 değerleri ile kan lökosit, CRP, ESH ve IL-1 $\beta$  değerleri arasında korelasyon yoktur (sırasıyla p=0.84, p=0.42, p=0.11, p=0.216). Tedavini 3. veya 4. gününde alınan plazma örneklerinde ise sadece TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$  (p=0.029) ve ESH ile CRP ( p=0.000 ) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

14 bakteriyel meninjitli hastanın 10' unda (%71.4) BOS' da sayılamayacak kadar çok hücre saptanmıştır. Diğer 4 olguda ise BOS hücre sayıları sırasıyla 1650, 2400, 1750 ve 1150/ mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur. Tüm hastaların BOS frottillerinde nötrofil üstünlüğü mevcut olup Gram boyamada 3 olguda (% 21.4) Gram negatif diplokoklar, 4'ünde (% 28.5) Gram negatif çomaklar görülmüştür. Lateks aglütinasyon yöntemi ile Hib pozitif olduğu saptanan 4 olgudan (% 28.5) birinin BOS kültürü steril kalmıştır. Bunun dışında 2 hastanın (% 14.2) BOS kültüründe N. meningitidis, 1 hastada (% 7.1) L. monocytogenes, 5 hastada ise H. influenza tip b üremiştir. 6 hastanın (% 42.8) BOS kültüründe üreme olmamıştır. BOS kültürleri steril olan hastalardan 2' sinin frottisinde Gram negatif çomak, 1' inde Gram negatif diplokok görülmüş, 1' inde ise lateks testi Hib için pozitif bulunmuştur. Diğer 2 hasta BOS bulguları dikkate alınarak menenjit tanısı almıştır.

Hastaların tümünde (% 100) tedavi öncesi BOS TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 düzeyleri artmıştır.(Tablo 1). TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  BOS değerleri, bu parametrelerin plazma değerlerinden belirgin olarak yüksektir. İlk BOS örneklerinde protein düzeyi ile TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0.016, p=0.006). Ancak ilk BOS örneklerinde sICAM-1 değerleri ile şeker arasında negatif korelasyon vardır (p=0.044). İlk BOS sICAM-1 değerleri ile IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  (sırasıyla p=0.004, p=0.000); ilk BOS TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$  değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p=0.0001). BOS protein düzeyi ile BOS sICAM-1 seviyeleri arasında ise korelasyon yoktur

(p=0.1).

Bakteriyel meninjitli olgularda ilk alınan kan lökosit sayısı, CRP ve ESH değerleri ile ilk BOS TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasında korelasyon yoktur.

Tedavinin başlangıcından 3 veya 4 gün sonra alınan BOS kültürlerinde üreme olmamıştır. Bütün hastalarda hücre sayısı ve protein düzeyleri belirgin olarak azalmış, şeker konsantrasyonları yükselmiştir. İlk ve 2. BOS protein ve şeker konsantrasyonları arasında çok ileri düzeyde fark vardır (sırasıyla p=0.001, p=0.0035). İlk ve 2. BOS TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasında da çok ileri derecede fark bulunmuştur (sırasıyla p=0.001, p=0.001, p=0.0012). Bu parametrelerin 2.BOS değerleri ilkinden daha düşüktür.

#### Viral Meninjitli olgular

İlk başvuruda lökositoz ve artmış CRP 4 (% 26.6), nötrofil 5 (% 33.3) hastada olup, ESH 13 (% 86.6) hastada yüksektir. Konvelasan dönemde (yatışın 6. veya 7. günü) alınan kan örneklerinde lökosit sayısı 14 (% 93.3), ESH 9 (% 60 ), CRP tüm hastalarda normale dönmüştür.

İlk başvuru sırasında alınan plazma örneklerinde TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  ve sICAM-1 değerleri normal sınırlar içindedir. İlk örneklerde periferik kan lökosit, CRP ve ESH ile ilk plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon yoktur. Ayrıca ilk plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

İlk ve 2. CRP, ESH ve plazma sICAM-1 değerleri arasında çok ileri düzeyde fark saptanmıştır (sırasıyla p=0.0077, p=0.001, p=0.0007). Her üç parametre de 2. örneklerde daha düşük seviyelerdedir.

İlk başvuru sırasında viral meninjitli olguların 7' sinde (% 46.6) TNF- $\alpha$ , 8'inde (% 53.3) IL-1 $\beta$  ve 14' ünde (% 93.3) sICAM-1 BOS' da yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Ayrıca BOS IL-1 $\beta$  değerleri ortalaması BOS TNF- $\alpha$  düzeyleri ortalamasından belirgin olarak yüksektir. İlk BOS protein konsantrasyonu ile ilk BOS IL-1 $\beta$

ve ilk BOS sICAM-1 değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0.001, p=0.003). İlk BOS şekeri ile TNF- $\alpha$  değerleri arasında negatif korelasyon vardır (p=0.048). Ayrıca ilk BOS sICAM-1 ile TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla p=0.026, p=0.037). İlk BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri seviyeleri ortalamaları bu sitokinlerin plazma değerleri ortalamalarından daha yüksektir.

Viral meninjitli hastalarda ilk periferik kan lökosit değerleri ile ilk BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0.041, p=0.002). Ayrıca ilk serum CRP ile TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri arasında pozitif korelasyon vardır (sırasıyla p=0.01, p=0.001).

İkinci BOS örneklerinde TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  14 hastada (% 93.3), sICAM-1 5 hastada (% 33.3) normale dönmüştür. Bununla birlikte ilk ve 2. BOS TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri ortalamaları arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark gözlenmiştir (sırasıyla p=0.002, p=0.0007, p=0.001).

#### Febril kontrol olguları

10 olgunun 4' ünde (% 40) lökositoz ve nötrofilidir. CRP 5 (% 50), ESH 7 (% 70) olguda artmış olup, kan lökosit sayısı ile CRP ve ESH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla p=0.017, p=0.003).

Plazma örneklerinin sadece birinde (% 10) TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 artmıştır. Plazma IL-1 $\beta$  ile TNF- $\alpha$  ve sICAM-1 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (sırasıyla p=0.001, p=0.018).

Hiçbir hastada BOS' da hücre artışı yoktur. BOS proteini sadece 1 hastada (% 10) hafif artmıştır. Tüm hastaların BOS kültürleri steril kalmıştır. İki hastanın BOS' unda (% 20) TNF- $\alpha$ , bir hastada (% 10) IL-1 $\beta$  artmış olup hiçbir olguda sICAM-1 seviyesinde artış gözlenmemiştir.

#### Afebril kontrol olguları

Bu gruptaki bütün hastaların plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 düzeyleri normaldir. Hastaların hiç birinde BOS' da hücre artışı olmadığı gibi kültürlerinde üreme yoktur. BOS şekeri ve protein değerleri normal sınırlar içindedir. BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değer-

leri tüm vakalarda normal seviyelerde olup, sICAM-1 seviyesi sadece 1 hastada (% 14.2) çok hafif artmıştır.

Febril ve afebril kontrol gruplarının karşılaştırılması

Febril ve afebril kontrol grupları karşılaştırıldığında periferik kan lökosit sayıları, serum CRP ve ESH değerleri, plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.72, p=0.3, p=0.85). Ayrıca bu iki gruptan alınan BOS örneklerinde şeker, protein, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 konsantrasyonları arasında anlamlı fark yoktur (sırasıyla p=0.43, p=0.07, p=0.43, p=0.67, p=0.23). Bu sonuçlar dikkate alınarak febril ve afebril kontrol vakaları tek bir kontrol grubu altında toplanmış ve bu şekilde hasta grupları ile istatistiksel karşılaştırmalar yapılmıştır.

Bakteriyel meninjitli olguların viral menenjitli olgularla karşılaştırılması

Bakteriyel ve viral meninjitli hasta gruplarının plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasında ileri düzeyde anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p=0.001, p=0.0000, p=0.0001) (Tablo 2). Bakteriyel meninjitli olgularda bu değerler daha yüksektir. BOS şeker, protein, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri bu iki grup arasında çok ileri düzeyde anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla p=0.0000, p=0.0000, p=0.0001, p=0.0001, p=0.0000) (Tablo 3). Bakteriyel meninjitli hastalarda BOS TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri daha yüksektir.

Bakteriyel ve viral meninjitli hastaların 2. kan lökosit, CRP, ESH ve plazma sICAM-1 değerleri arasında da anlamlı fark vardır (sırasıyla p=0.0094, p=0.0000, p=0.0005, p=0.0019). Heriki grubun 2. BOS şekerleri arasında anlamlı fark bulunmazken (p=0.31), protein, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasındaki fark anlamlıdır (sırasıyla p=0.0028, p=0.0046, p=0.0021, p=0.0004).

Bakteriyel meninjitli olguların kontrol grubuyla karşılaştırılması

Olguların ilk plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 dü-

zeyleri arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla p=0.015, p=0.0004, p=0.0006). Bu değerler bakteriyel meninjitli hastalarda daha yüksektir. İlk BOS şeker, protein, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasında çok ileri derecede fark saptanmıştır (sırasıyla p=0.0000, p=0.0001, p=0.0000, p=0.0000, p=0.0000). Bakteriyel meninjitli hastaların BOS protein, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri daha yüksek, şeker düzeyleri ise daha düşüktür.

Viral meninjitli olguların kontrol grubuyla karşılaştırılması

Kan lökosit, CRP, ESH, ilk plazma TNF- $\alpha$ , IL-1 ve sICAM-1 konsantrasyonları arasında da fark yoktur. İlk BOS şeker düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken (p=0.4), BOS protein değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Ayrıca ilk BOS TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasında anlamlı fark vardır (sırasıyla p=0.0007, p=0.0000, p=0.0000).

## TARTIŞMA

Antibiyotik tedavisi öncesinde plazmada bakteriyel meninjitli 12 (% 85.7) hastada TNF- $\alpha$ , 13 hastada (% 92.8) IL-1 aktivitesi tespit edilmiştir. Ancak febril ve afebril kontrol grupları ile karşılaştırıldığında TNF- $\alpha$  4 (% 28.6), IL-1 $\beta$  6 (% 42.8) bakteriyel meninjitli hastanın plazmasında artmıştır. Bakteriyel meninjit sırasında BOS' da bakterinin çoğalması sonrası meydana gelen sekonder bakteriyemi ve bu patojenlerin sürekli olarak BOS' a invazyonu, konak infeksiyonu sonlandırınca kadar devam etmektedir (7,8). Bu nedenle bu sonuç, örneklerin alındığı sırada hastalarda bakteriyemi olduğunu düşündürmektedir. Cannon ve ark. da sepsis ve bakteriyemili hastalarda plazmada yüksek TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri saptamışlardır (9).

Meningokoksemi tanısı ile izlenen 131 çocuğun yer aldığı bir çalışmada bu hastaların serumlarında yüksek düzeyde TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-10 bulunduğu bildirilmiştir (10). TNF- $\alpha$ ' nın salgılanan ilk proinflamatuar sitokin olduğu, böbrekler, karaciğer ve dalak yoluyla hızla dolaşımdan temizlendiği bilinmektedir. Ateşin yükselmesi ve yakınmaların bağlanması ile

kan örneklerinin alınması arasında geçen süre de farklı plazma sitokin değerlerinin elde edilmesine neden olacaktır. Muhtemelen bu nedenlerden dolayı tüm hastalardan alınan plazma örneklerinde bu sitokinlerin aktivitesine rastlanmamıştır.

İn vitro olarak yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve endotoksinle karşılaşan damar endotel hücrelerinde 6 saat içinde ICAM-1 ekspresyonu olduğu ve 72 saat süre ile ICAM-1' in ortamda bulunduğu gösterilmiştir(11,12). Salınan solubl adezyon molekülü miktarı direkt olarak bu moleküllerin hücrelerin yüzeyinde belirmesi ile korelasyon gösterir (13). ICAM-1, endotel hücreleri dışında başka bir çok hücre tipinde de bulunduğu için ICAM-1' in dolaşımdaki düzeyinin artması lenfosit aktivasyonu, endotel ve endotel dışı doku hasarını yansıtmaktadır (14). Sessler ve ark., bakteriyemisi olan ve olmayan sepsisli 25 erişkin hastanın serumlarında 419-3549 ng/ml arasında değişen sICAM-1 değerleri saptamışlardır (15).

Yapılan seri ölçümlerde hastalık süresince sICAM-1 yüksek düzeylerde seyretmiş olup, septik şok tablosu olan hastalarda bu değerlerin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Febril ve afebril kontrol grupları ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında da bakteriyel menenjitli olguların plazma sICAM-1 konsantrasyonlarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=p.0058$ ). Sonuç olarak, plazma sICAM-1 değerleri infeksiyonun şiddeti ile paralellik göstermektedir.

Bakteriyel menenjitli olguların plazma sICAM-1 değerleri ile kan lökosit, CRP ve ESH arasında korelasyon tespit edilememiştir (sırasıyla  $p=0.8$ ,  $p=0.41$ ,  $p=0.1$ ). Bakteriyel menenjitli olguların tedavi öncesi plazma örneklerinde, TNF- $\alpha$  değerleri ile IL-1 $\beta$  ( $p=0.004$ ) ve TNF- $\alpha$  ile sICAM-1 ( $p=0.02$ ) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bir çalışmada, alkolik karaciğer hastalığında saptanan artmış serum sICAM-1 seviyesinin bu hastalardan alınan lökositlerde yüksek TNF- $\alpha$  ve IL-6 yapımı ile birlikte olduğu in vitro olarak gösterilmiştir (16). Sonuç olarak, plazma sICAM-1 düzeyi inflamasyon sırasında ortama salınan sitokin seviyesi ile paralellik göstermektedir.

Tedavi sonrasında plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri, bakteriyel menenjitli hastaların hepsinde normale döndüğü halde, tedavi öncesi plazma sICAM-1 konsantrasyonları yüksek olan 7 hastanın hepsinde, tedavi sonrası değerlerin yüksek seyrettiği görülmüştür. Ancak tedavi sonrası plazma sICAM-1 değerleri ortalaması ilkinde göre % 46 oranında azalmıştır. Aynı anda alınan TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri ile karşılaştırıldığında sICAM-1 konsantrasyonlarının plazmada yüksek olarak devam etmesi, bir inflamasyon göstergesi olarak sICAM-1' in TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ' dan daha hassas olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm bakteriyel menenjitli olguların BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  konsantrasyonları artmıştır. Literatürde bakteriyel menenjit sırasında BOS' da TNF- $\alpha$  (17), IL-1 $\beta$  (18), IL-6 (19), IL-8 (20) ve IL-10 (21) gibi çeşitli sitokinlerin arttığını bildiren çalışmalar vardır.

Bakteriyel menenjitli olgularımızın tümünün BOS sICAM-1 düzeyleri 11 ng/ml yi aşmaktadır. Jander ve ark., bakteriyel menenjitli hastalarda BOS sICAM-1 düzeyinin 10 ng/ml ve üzerinde olduğunu göstermişlerdir(22). Bu sonuç bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir. Olgularımızın BOS sICAM-1 ortalaması, plazma sICAM-1 değerleri ortalamasının yaklaşık 1/ 21' i kadardır.

Bakteriyel menenjitli hastalarda hem BOS TNF- $\alpha$  hem de BOS IL-1 $\beta$  konsantrasyonları ile BOS protein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p=0.016$ ,  $p=0.006$ ). Bu bulgu kan-beyin bariyeri hasarı ile sitokin ilişkisini yansıtmaya açısından anlamlıdır. Bazı araştırmacılar bakteriyel menenjitte BOS TNF- $\alpha$  düzeyleri ile protein konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon bulurken (18,23), bazıları ise korelasyon bulunmadığını bildirmektedirler(24, 25).

Bakteriyel menenjitli olgularımızın BOS şekeri ile BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyleri arasında korelasyon olmamasına rağmen BOS sICAM-1 seviyeleri ile BOS şekeri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ( $p=0.04$ ). BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri arasında bakteriyel menenjitli olgularda literatür ile uyumlu olarak pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p=0.001$ ) (17,23). BOS proteini ile sICAM-1 düzey-

leri arasında korelasyon bulunmamıştır. Bühner ve ark. ise bakteriyel meninjitte başka bir adezyon moleküllü olan L-Selektin' in (CD62L) solubl formunun BOS' da artan düzeylerinin BOS protein düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir(26).

Bakteriyel meninjitli hastalarımızın BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  düzeyleri ile BOS sICAM-1 seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yapılan çeşitli deneysel çalışmalarda insan beyin endotel hücreleri glioblastoma hücreleri oligodendrosit ve aastroitlerde bazal düzeylerde bulunan ICAM-1 ekspresyonunun TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- ve LPS gibi uyarılarla arttığı bildirilmiştir (3,27,28). Yüksek BOS ICAM-1 düzeyleri olan bakteriyel meninjitli hastalardan alınan BOS hücrelerinde TNF- $\alpha$ , mRNA ekspresyonu olduğu da saptanmıştır (29).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bu deneysel bulgularla paralellik göstermektedir. Bakteriyel meninjitli hastaların tümünde literatürle uyumlu olarak BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleri, bu parametrelerin plazma değerlerinden daha yüksektir (24). BOS' da TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin plazmadan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve BOS düzeylerinin KBB geçirgenliğindeki artışın göstergesi olan protein artışı ile paralel olması bu sitokinlerin lokal olarak MSS' de üretildiğini göstermektedir (30).

BOS TNF- $\alpha$  viral meninjitlerde bakteriyel meninjitlerden çok daha düşük düzeylerde olmak üzere BOS' da IL-6, IL-8 ve IFN- $\gamma$  artışı olduğunu bildiren yayınlar vardır(20,31,32).

Bazı araştırmacılar deneysel viral meninjit modelinde de viral meninjitli hastalarda BOS' da TNF- $\alpha$  aktivitesi bulamamışlardır (24, 33). Başka çalışmalarda viral meninjitli hastalarda BOS' da TNF- $\alpha$  aktivitesi olmamasına rağmen IL-1 $\beta$  konsantrasyonlarının yüksek olduğu saptanmıştır (17,34).

Çalışmamızda viral meninjitli hastaların % 46.6' sının BOS' unda TNF- $\alpha$  aktivitesi tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalardan elde edilen değişik sonuçlar viral patojenlerin farklı olmasından kaynaklanabilir. Bizim olgularımızın % 53.3' ü kabakulak meninjit olup diğerlerinde etken bilinmemektedir. Viral me-

nenjitli hastaların % 93.3' ünde BOS sICAM-1 düzeyleri artmış olup saptanan en yüksek değer 9.8 ng/ml olmuştur. Jander ve ark. viral meninjitli hastalarda saptadıkları en yüksek BOS s ICAM-1 düzeyini 9.69 ng/ml olarak bildirmişlerdir (22).

Başka bir çalışmada bu sonuç 1 ng/ml. dir (29). Viral meninjitli olguların ilk alınan BOS örneklerinde protein değerleri ile BOS IL-1 $\beta$  ve sICAM-1 değerleri arasında pozitif korelasyon vardır (p=0.001, p=0.003). Bu olguların ilk BOS IL-1 $\beta$  ve ilk BOS TNF- $\alpha$  değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. İlk BOS sICAM-1 seviyeleri ile BOS TNF- $\alpha$  ve BOS IL-1 $\beta$ düzeyleri arasında bakteriyel meninjitli hastalardakine benzer şekilde pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0.026, p=0.037). Membrana bağlı ICAM-1 in ortama salınması lenfoid hücrelerinin proinflamatuvar sitokinlerle uyarılmasından sonra olmaktadır(35).

sICAM-1' in bakteriyel ve viral meninjitlerde BOS' da artan TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  değerleriyle pozitif korelasyon göstermesi bu molekülün meninjitli hastalarda subaraknoid bölgedeki aktive olmuş lenfosit makrofaj ve makrofaj eşdeğeri hücrelerden salgılandığını göstermektedir. Bu bulgular dikkate alındığında hem bakteriyel hem de viral meninjitlerde BOS' da sICAM-1 ölçülmesi meninjit sırasında BOS' da bulunan sitokin miktarını tahmin etmemizde yardımcı olabilir. Ayrıca viral meninjitlerde BOS' da sICAM-1 saptanan hasta oranının % 93.3, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ BOS düzeylerinde artış bulunanların oranının sırasıyla % 46.6 ve % 53.3 olması özellikle viral meninjit tanısında BOS ICAM-1 ölçümünün sitokin ölçümünden daha hassas olduğunu desteklemektedir. Ancak daha çok sayıda olgu içeren çalışmalarla bu sonuç doğrulanmalıdır.

BOS/plazma s-ICAM-1 oranı açısından bakteriyel ve viral meninjitler arasında çok ileri düzeyde fark vardır. Bakteriyel meninjitli viral meninjitten ayırıcı sınırını 0.02 olarak saptadığımız bu oran tanıya yararlı olabilir. Bakteriyel meninjitli olgular tek tek değerlendirildiğinde tümünde BOS TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ değerlerinde çok hızlı bir azalma olmasına, hatta 5 hastanın 2. BOS örneklerinde sitokin aktivitesinin tamamen kaybolmasına karşılık tüm olgulardan 2. BOS sICAM-1 değerleri hala tespit edilebilir düzeylerde



**Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri ve BOS bulgularının karşılaştırılması**

	Grup A		Grup B		Grup C	Grup D
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	İnisial	Konvelsan		
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	17600±4935.9 (10200-27300)	10800±3800 (5600-21000)	10200±4500 (4300-20100)	8593±2503 (5300-15000)	10700±3700 (4900-15600)	11200±200 (9000-14500)
MNS (/mm <sup>3</sup> )	12500±5200 (7446-23370)	6300±2900 (3080-14700)	7200±4100 (2072-15555)	4200±1900 (781-7800)	7400±4400 (1586-14535)	7500±3300 (4620-12615)
ESH (mm/saat)	98±37.2 (50-155)	43.9±21.9 (10-80)	26±9.9 (10-46)	15.7±9 (5-37)	26.9±19.1 (3-58)	18.4±11.7 (3-35)
CRP (mg/dl)	13.2±5.1 (5.2-25)	2.2±1.6 (0-5.8)	0.7±1 (0-3.6)	0.02±0.06 (0-0.25)	3.6±6.1 (0-16)	0.1±0.2 (0-0.6)
Kan şekeri (mg/dl)	128.2±53.8 (69-238)	88.5±24.4 (55-145)	118.3±28.1 (76-170)	96.4±23 (63-140)	106.1±39.3 (36-186)	94.8±16.7 (61-114)
P. TNF- $\alpha$ (pg/ml)	229.7±340.5 (0-1159)	13.5±26.4 (0-93.4)	12.9±20.6 (0-56)	2.2±8.6 (0-33.5)	56.1±93.4 (0-300)	24.5±27.6 (0-70)
P.IL-1 $\beta$ (pg/ml)	143.4±127.8 (0-472)	15.9±25 (0-71)	6±8.5 (0-27.1)	10±21.8 (0-69)	40.2±64.7 (0-208)	12.1±18.4 (0-48)
P.sICAM-1 (ng/ml)	914.3±404.5 (363.2-1500)	505.7±215.2 (182.8-865)	369.6±71.6 (209.8-518)	266.1±72.9 (110.8-452)	457.9±248 (137-920)	416.2±113.7 (246-524)
B. şeker (mg/dl)	21.6±23.4 (0-77)	54.9±18.5 (10-81)	67.8±15.1 (43-92)	64.1±10.9 (48-85)	76.5±17.7 (42-107)	61.3±26.6 (12-88)
B. protein (mg/dl)	284.8±241.8 (56-815)	55.1±32.9 (18-148)	35.8±15.4 (7-70)	27.1±9.6 (7-45)	22±10.4 (13-50)	17.1±9.7 (11-38)
B. TNF- $\alpha$ (pg/ml)	3300.3±3752 (33-10800)	122.6±162.8 (0-490)	31.6±29.1 (0-111.9)	3.1±7.6 (0-25.3)	6.5±11.7 (0-30)	2.4±6.5 (0-17.2)
P.IL-1 $\beta$ (pg/ml)	2716.4±1715 (76.3-5134)	96.7±81.2 (0-258.6)	200.6±236.6 (33.3-716)	21±27.6 (0-86)	21.9±29.7 (0-76)	13.9±22.5 (0-60)
B.sICAM-1 (ng/ml)	42.7±33.5 (11.4-120)	10.9±9.1 (0.4-27.8)	4.7±3.3 (0-9.8)	1.5±1.4 (0-3.8)	0±0 (0)	0.03±0.07 (0-0.18)

P: Plazma, B: BOS

bulunmuştur. Tedavi sırasında ortamda yüksek kalması sICAM-1' in prognostik değerlendirmede bir kriter olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. BOS sICAM-1 düzeyleri bakteriyel ve viral menenjitin ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek önemli bir kriter olup hücrel aktivasyon lehine değerli bir gösterge olarak kabul edilebilir.

BOS' un biyokimyasal parametreleri ve hücre sayısı

bakteriyel ve viral menenjitin Ayırıcı tanısında her zaman yardımcı olamamaktadır. Zira bazı hastalarda BOS' da hücre artışı olmamakta BOS' da TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin konsantrasyonları normal kalabilmektedir. Bu bulgularla birlikte çalışmamızın sonuçları da dikkate alındığında sICAM-1' in hassas bir tanı aracı olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak lenfosit ve makrofaj aktivasyonunun

**Tablo 2. Bakteriye ve viral menenjitli olguların ilk hematolojik bulgularının karşılaştırılması**

	Grup A	Grup B	p değeri
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	17600±4935.6	10200±4500	0.0006
ESH (mm/saat)	98±37.2	26±9.9	0.0000
CRP (mg/dl)	13.2±5.1	0.7±1	0.0000
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	229.7±340.5	12.9±20.6	0.001
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	143.4±127.8	6±8.5	0.0000
sICAM-1 (ng/ml)	914.3±404.5	369.3±71.6	0.0001

bir göstergesi olan sICAM- akut MSS infeksiyonunda BOS' da artmakta olup plazma sICAM-1 düzeyleri ile akut faz reaktanları arasında korelasyon yoktur. BOS' un biyokimyasal ve sitolojik özellikleri ile sitokin düzeyleri bakteriye ve viral menenjitin ayırıcı tanısında her zaman yardımcı olmayabilir. Sitokinlerden farklı olarak plazma ve BOS sICAM-1' in değerleri hastalığın aktivitesi ve prognostik değeri olarak kullanılabilir. Ayrıca viral menenjit tanısında BOS sICAM- 1 ölçümünün sitokin ölçümünden daha değerli olduğunu düşünmekteyiz. Bu konunun kesinlik kazanması daha geniş klinik çalışmaları gerektirmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1.Saez-Llorens, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr : Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications, J Pediatr 116:671 (1990).
- 2.Luscinskas FW, Cybulsky MI, Kiely JM, Peckins CS, Davis VM, Gimbrone MA: Cytokine-activated human endothelial monolayers support enhanced neutrophil transmigration via a mechanism involving both endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1, J Immunol 146:1617 (1991).
- 3.Wong D, Dorovini-Zis K: Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in primary cultures of human brain microvessel endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide, J Neuroimmunol 39:11 (1992).
- 4.Tuomanen EI, Saukkonen K, Sande S et al: Reduction of

**Tablo 3. Bakteriye ve viral menenjitli olguların ilk BOS bulgularının karşılaştırılması**

	Grup A	Grup B	p değeri
Şeker (mg/dl)	21.6±23.4 (284.8±241.8)*	67.8±15.1 (43-92)	0.0000
Protein (mg/dl)	284.8±241.8	35.8±15.4	0.0000
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	3300.3±3752	31.6±29.1	0.0001
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	2716.4±1715	200.6±236.6	0.0001
sICAM-1 (ng/ml)	42.7±33.5	4.7±3.3	0.0000

\* kan şekeri (mg/dl)

inflammation, tissue damage and mortality in bacterial meningitis in rabbits treated with monoclonal antibodies against adhesion-promoting receptors of leukocytes, J Exp Med 170:959 (1989).

5. McCracken GH Jr: Current management of bacterial meningitis in infants and children, Pediatr Infect Dis J 11:169 (1992).
6. Bonadio WA: The cerebrospinal fluid: Physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis, Pediatr Infect Dis J 11:423 (1992).
7. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM: Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment Ann Intern Med 112:610 (1990).
8. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM: Pathogenesis and pathophysiology of meningitis, Infect Dis Clin North Am 4:555 (1990).
9. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever, J Infect Dis 161:79 (1990).
10. Riordan FAI, Marzouk O, Thomson APJ, Sills JA, Hart CA: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in meningococcal disease, Arch Dis Child 75:453 (1996).
11. Munro JM, Pober JS, Cotran RS: Recruitment of neutrophils in the local endotoxin response: Association with De novo endothelial expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1, Lab Invest 64:295 (1991).
12. Pober JS, Gimbrone MA Jr, Lapierre LA et al: Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon, J Immunol 137:1893 (1986).
13. Leeuwenberg JFM, Smeets EF, Neefjes JJ et al: E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro, Immunol 77:543 (1992).
14. Pall AA, Adu D, Drayson M, Taylor CM, Richards NT, Michael J: Circulating soluble adhesion molecules in systemic vasculitis, Nephrol Dial Transplant 9:770-4 (1994).
15. Sessler CN, Windsor AC, Schwartz M, Watson L et al:

- Circulating ICAM-1 is increased in septic shock, *Am J Respir Crit Care Med* 151:1420 (1995).
16. Mandi Y, Nagy I: Circulating ICAM-1 in alcoholic liver cirrhosis, *Int Arch Allergy Immunol.* 106:302 (1995).
  17. Akalin H, Akdiş AC, Mıstık R, Helvacı S, Kılıçturgay K: Cerebrospinal fluid interleukin-1 beta/interleukin-1 receptor antagonist balance and tumor necrosis factor-alpha concentrations in tuberculous, viral and acute bacterial meningitis, *Scand J Infect Dis* 26:667 (1994).
  18. Lopez-Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J et al: Measurement of levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  in the CSF of patients with meningitis of different etiologies: Utility in the differential diagnosis, *Clin Infect Dis* 16:534 (1993).
  19. Torre D, Zeroli C, Ferraro G, Speranza F et al: Cerebrospinal fluid levels of IL-6 in patients with acute infections of the central nervous system, *Scand J Infect Dis* 24:787 (1992).
  20. Seki T, Joh K, Oh-Ishi T: Augmented production of interleukin-8 in cerebrospinal fluid in bacterial meningitis, *Immunol* 80:333 (1993).
  21. Van Furth AM, Seijmonsbergen EM, Langermans JAM et al: High levels of interleukin-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in cerebrospinal fluid during the onset of bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 21:220 (1995).
  22. Jander S, Heidenreich F, Stoll G: Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases, *Neurol* 43:1809 (1993).
  23. Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O, Olsen KD et al: Correlation of interleukin-1 $\beta$  and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis, *J Pediatr* 115:208 (1989).
  24. Nadal D, Leppert D, Frei K, Gallo P, Lamche H, Fontana A: Tumour necrosis factor- $\alpha$  in infectious meningitis, *Arch Dis Child* 64:1274 (1989).
  25. Glimaker M, Kragstbjerg P, Forspren M, Olcen P: Tumour necrosis factor- $\alpha$  in cerebrospinal fluid from patients with meningitis different etiologies: High level TNF- $\alpha$  indicate bacterial meningitis, *J Infect Dis* 167:882 (1993).
  26. Buhner C, Herold R, Stibenz D, Henze G, Obladen M: Cerebrospinal fluid soluble L-Selectin (sCD62L) in meningoencephalitis, *Arch Dis Child* 74:288 (1996).
  27. Kuppner MC, van Meir E, Hamou MF, de Tribolet N: Cytokine regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression on human glioblastoma cells, *Clin Exp Immunol* 81:142 (1990).
  28. Male D, Rahman J, Pryce G, Tamatani T, Miyasaka M: Lymphocyte migration into the CNS modelled in vitro: Roles of LFA-1, ICAM-1 and VLA-1, *Immunol* 81:366 (1994).
  29. Rieckmann P, Nunke K, Burchhardt M, Albrecht M, Wiltfang J et al: Soluble intercellular adhesion molecule-1 in cerebrospinal fluid: An indicator for the inflammatory impairment of the blood-cerebrospinal fluid barrier, *J Neuroimmunol* 47:133 (1993).
  30. Moller B, Mogensen SC, Wendelboe P, Bendtzen K, Petersen CM: Bioactive and inactive forms of tumor necrosis factor-alpha in spinal fluid from patients with meningitis, *J Infect Dis* 163:886 (1991).
  31. Chavanet P, Bonnotte B, Guiguet M, Zeller V, Solary E, Maurice L: High concentrations of intrathecal interleukin-6 in human bacterial and nonbacterial meningitis, *J Infect Dis* 166:428 (1992).
  32. Minamishima I, Ohga S, Ishii E, Miyazaki C et al: Aseptic meningitis in children: Correlation between fever and interferon-gamma level, *Eur J Pediatr* 150:722 (1991).
  33. Leist TP, Frei K, Kam-Hansen S, Zinkernagel RM, Fontana A: Tumor necrosis factor alpha in cerebrospinal fluid during bacterial, but not viral meningitis, *J Exp Med* 176:1743 (1998).
  34. Ramilo O, Mustafa MM, Porter J et al: Detection of interleukin-1 $\beta$  but not tumor necrosis factor- $\alpha$  in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis, *Am J Dis Child* 144:349 (1990).
  35. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD: A form of circulating ICAM-1 in human serum, *J Immunol* 147:3788 (1991).