



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**VENTRİKÜLİT TANISINDA KULLANILAN BEYİN
OMURİLİK SIVISI SİTOKİN DEĞERLERİNİN RUTİN
BEYİN OMURİLİK SIVISI DEĞERLENDİRMESİNE EK
TANISAL KATKISI**

Dr.Semih Kıvanç Olguner

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent BOYAR**

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Erdal ÇETİNALP, Prof. Dr. Bülent BOYAR, Prof. Dr. Hüseyin BAĞDATOĞLU, Prof. Dr. Faruk İLDAN, Prof. Dr. Alp İskender GÖÇER, Prof. Dr. Metin TUNA, Prof. Dr. Tahsin ERMAN, Doç. Dr. Derviş Mansuri YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Nuri Eralp ÇETİNALP, Yrd. Doç. Dr. Kerem Mazhar ÖZSOY'a

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Bülent BOYAR, Prof. Tahsin ERMAN ve Doç. Dr. Derya ALABAZ'a

Asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, bugünlere gelmemi sağlayan anneme ve abime, bugünlere kadar beni ayakta tutan moral ve neşe kaynağım eşim ve kızıma, gökyüzünden beni izleyen babama teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semih Kıvanç OLGUNER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hidrosefali Tarihçesi, Klinik Ve Tedavi.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Hidrosefali Tipleri.....	4
2.1.2.1. Komünike Hidrosefali	5
2.1.2.2. Nonkomünike Hidrosefali.....	5
2.1.2.3. Konjenital Hidrosefali.....	5
2.1.2.4. Akkiz Hidrosefali.....	6
2.1.2.5. Eksternal Hidrosefali	6
2.1.2.6. Ex vacuo Hidrosefali.....	6
2.1.2.7. Normal Basıncılı Hidrosefali	7
2.1.2.8. Arrest hidrosefali	7
2.1.3. Klinik bulgu ve belirtiler	7
2.1.4. Tedavi.....	8
2.2. Immun Sistem Ve Elemanlari.....	9
2.2.1. Spesifik Immünite	11
2.2.2. Hümorale Immünite	11
2.2.3. Hücresele Immünite.....	13
2.2.4. Immün Yanıtın Başlıca Özellikleri	13

2.2.5. Immün Yanıtın Regülasyonu	14
2.2.6. Immün Sistem Hücreleri	16
2.2.7. Kompleman Sistemi.....	23
2.2.8. Sitokinler.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. İstatiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Başlıca sitokinler ve görevleri.....	28
Tablo 2: Sitokinler ve görevleri	29
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu sayıları	32
Tablo 4: Kültürde tespit edilen mikroorganizmaların yüzdelik dağılımı	32
Tablo 5: BOS da kültür üremesi olan hasta grubunda patojene göre sitokin, protein ve ilk direk bakı değerlendirilmesi.....	33
Tablo:6 Değişkenlerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı	33
Tablo 7: Şant enfeksiyonu olduğu kabul edilen hasta grubunda kültürde üreme durumuna göre değişkenlerin dağılımı.....	35
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubu sitokin değerlerinin etyolojiye yönelik dağılımı	36

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. ROC eğrisi	37
Şekil 2. Sedimantasyon için ROC eğrisi.....	38
Şekil 3. CRP için ROC Eğrisi.....	39
Şekil 4. WBC için ROC eğrisi.....	40

KISALTMA LİSTESİ

BK	: Lökosit sayısı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-reaktif protein
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
EVD	: Eksternal ventriküler drenaj
IL	: İnterlökin
KBB	: Kan-Beyin bariyeri
KIR	: killer inhibitory receptor
MBL	: Mannoze bağlayıcı lektin
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
SSS	: Santral sinir sistemi
TCR	: T hücre reseptörleri
TGFβ	: transforming growth faktör- β
TNF	: Tümör nekroz faktör
VA	: Ventrikulo-atriyal

ÖZET

Ventrikülit Tanısında Kullanılan Beyin Omurilik Sıvısı Sitokin Değerlerinin Rutin Beyin Omurilik Sıvısı Değerlendirmesine Ek Tanısal Katkısı

Amaç: Şant enfeksiyonları ile beraber görülen ventrikülit; tanısı ve tedavisi güç, yüksek maliyetli enfeksiyonlardır. Ventrikülit tablosu sıklıkla uzun süren enfeksiyonlara işaret etmektedir. Kesin tanısı için kültürde üreme saptanması gerekmektedir. Kültür sonuçlarının çıkması 48-72 saat kadar sürdüğünden tanısı sıklıkla gecikmeli olarak koyulabilmektedir. Şant enfeksiyonlu hastalarda kültür sonucunu beklemeye gerek kalmadan tedaviyi yönlendirebilecek yeni tanısal parametreler araştırılmaktadır. Bizde çalışmamızda BOS'da proinflatuar sitokinler olan IL-1 β ve TNF α 'yı araştırarak ventrikülit tanısında ne kadar etkin parametreler olduğunu sorguladık.

Gereç ve yöntem: Aralık 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında acil servise hidrosefali nedeniyle başvuran, ventriküloperitoneal şant ve/veya eksternal ventriküler drenaj takılmış, ventrikülit şüphesi olan toplam 34 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu 34 hasta; 19 örnekten oluşan hasta grubu ve 15 örnekten oluşan kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Hastaların başvuru anındaki kan ve BOS örnekleri alınıp değerlendirilmiştir. Kanda beyaz küre, sedimentasyon ve CRP değerlerine bakılmıştır. BOS'da IL-1 β ve TNF α değerlerine bakılıp, BOS kültüründe üreme sonuçları takip edilmiştir.

Bulgular: Hasta grubunda IL-1 β değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bulunmuştur(p:0.0001). Yalnızca hasta grubunda değerlendirildiğinde; Kültürde üremesi olan ventrikülit kabul edilen hastalarda, üremesi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0.009). IL-1 β 'nın 4.0pg/ml üzerinde olduğu hastalarda %90.9 sensitivite ve %82.6 spesifite ile kültürde üreme ihtimali %92.7'dir.

Sonuçlar: IL-1 β ventrikülit tanısında kullanılabilecek güvenli bir parametredir.

Anahtar sözcükler: IL-1 β , Şant Enfeksiyonu, TNF α , Ventrikülit

ABSTRACT

The Additional Diagnostic Contribution of Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels to the Routine Assessment of Cerebrospinal Fluid in the Diagnosis of Ventriculitis.

Object: Ventriculitis associated with shunt infections are high cost infections and there are such difficulties in diagnosis and treatment. These infections are long term treatment required infections and reproduction of the infectious agent in cerebrospinal fluid(CSF) culture is needed for the definitive diagnosis. The emergence culture results take up to 48-72 hours so the diagnosis is often recorded as delayed. The new parameters are sought to direct the treatment without the need to wait for the culture outcome. In our study proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF α are evaluated in CSF to question how effective parameters are these in the diagnosis of ventriculitis.

Material-methods: 34 patients with ventriculoperitoneal shunt or external ventricular drainage catheter inserted are enrolled to study between December 2012-December 2013 in the suspicion of ventriculitis. The study group consists of two subgroups; patient group(19 patients) and control group(15 patients). Blood and CSF samples are gathered and evaluated in the mean time. WBC, ESR, CRP, IL-1 β , TNF α and CSF culture results are used for diagnostic parameters.

Findings: IL-1 β raises more reliable in patient group versus control group(p:0,0001). Patients with positive CSF culture accepted as ventriculitis; IL-1 β is found significantly higher in patients when comparing patients with negative CSF culture outcome(p:0,009). IL-1 β values over 4.0pg/ml; the probability of predicting positive culture outcome is %92.7 with %90.9 sensitivity and %82.6 specificity. TNF α values do not show significant reliable pattern as compared to IL-1 β .

Results: IL-1 β is a reliable parameter which shall be used in the diagnosis of ventriculitis.

Key words: IL-1 β , Shunt infections, TNF α , Ventriculitis.

1. GİRİŞ

Ventriküloperitoneal şant operasyonlarından sonra gelişen enfeksiyon tablosu hidrosefali tedavisini başarısızlığa uğratmaktadır. Postoperatif enfeksiyonlar mortalitesi, morbiditesi ve maliyeti yüksek hastalıklardır. Bu sonuçlara katkıda bulunan pek çok faktör vardır. Bu nedenle erken tanı ve tedavinin gerekliliğinin yanı sıra ortaya çıkan tablonun enfeksiyon olup olmadığına ayırımının yapılması, gereksiz antibiyotik tedavisinin önlenmesi veya başlanan antibiyotiğin erken sonlandırabilme kararının verilmesi hastaların takibinde giderek önem kazanan parametrelerdir. Bu kararlar şimdi kullanılan göstergeler ile çoğu zaman kolay verilememektedir.

Günümüzde sistemik enflamatuvar yanıtta enfeksiyon parametresi olarak kullanılan vücut ısısı, BK (lökosit sayısı), CRP (C-reaktif protein), ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) gibi akut faz reaktanları enfeksiyona spesifik göstergeler değildirler. Mikroorganizmanın kültürde üretilmesi ve ona yönelik tedavi verilmesi spesifik tedavi şeklini oluşturur. Ancak kültür sonucunun 48-72 saatte alınabilmesi, bazen kontaminasyonla uyumlu sonuçların görülebilmesi tedavide zaman kaybına yol açan olumsuzluklardır.

Şant enfeksiyonlarıyla birlikte görülen ventrikülit; beyin omurilik sıvısında (BOS) lökosit saptanan ve kültür üremesinin genellikle olduğu bir enfeksiyon tablosudur. Şant kataterinin proksimal ucunun enfekte olduğu durumlarda enfeksiyon etkeni direk olarak ventriküler sisteme geçip klinik tabloyu oluşturmaktadır. Dirençli enfeksiyonlar olup, uzun süren intravenöz (IV) antibiyotik ve/veya intraventriküler antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır.^{1,2} Sıklıkla pediatrik acil servislerde karşılaşılan şant enfeksiyonlarında BOS'da biyokimyasal değerlendirme ve kültür sonuçları tedaviyi şekillendiren ve tedavi süresini belirleyen parametrelerdir. BOS örneği alımı sonrasında direk bakıda az sayıda hücre görülmesi durumunda enfeksiyonun varlığını yada yokluğunu kanıtlamada zorluk yaşanan durumlar olmaktadır. Sitokinlerin inflamasyon anında hızlıca yükseldikleri ve inflamasyon sürecini devam ettirdikleri bilinmektedir.

IL-1 β ve TNF α gibi proinflatuar sitokinler ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste artış göstermektedirler.³ Literatürde menenjitli hastalarda sitokinlerle ilgili yapılan birçok çalışma olup ventrikülit ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar da sıklıkla eksternal ventriküler drenajlı hastalar üzerinde yapılmıştır. İnflamasyonun hemen başında artış göstermeleri ve bakteriyel enfeksiyonlarda lokal olarak bağışıklık hücrelerinden salgılanmaları nedeniyle çalışmamızda şant enfeksiyonu ile kliniğimize başvuran hastalarda ventriküler sistemden elde edilen BOS'da sitokin değerlerini çalışmaya karar verdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hidrosefali Tarihçesi, Klinik Ve Tedavi

Hidrosefali beyin omurilik sıvısı (BOS) üretimi ve emilmesi arasındaki dengenin bozulduğu bir durumdur. Bu denge bozukluğu sonucunda BOS hacminde artma, ventriküler sistemde genişleme ve sıklıkla kafa içi basıncında artma ortaya çıkar. Hidrosefali saatler ve günler içerisinde akut olarak başlayabileceği gibi, aylar ve yıllar içinde kronik olarak gelişim gösterebilir. Hidrosefali tek başına izole bir durum olarak gelişebileceği gibi, birçok diğer nörolojik hastalığın bir parçası olarak da oluşabilir.

2.1.1. Tarihçe

Hidrosefali deyimi yunanca su (hydro) ve kafa (cephalus) kelimelerinden türetilmiş bir isimdir. Hidrosefali tanımı ve tedavisi ile ilgili bilgiler Hipokrat ve Galen dönemine kadar gider. Galen (mö 130-200) ventrikülleri göstermiştir. Rönesans döneminde Vesalius (1514-1817) orijinal kitabı 'insan anatomisi' kitabında ventriküler sistemi tanımlamıştır. Bir yüzyıl sonra Silvius (1614-1672) serebral akuaduktu tanımlamıştır. Morgagni hidrosefalinin patolojisini tanımlamış, Monro intraventriküler foramenleri isimlendirmişlerdir. 1786 da Whytt internal ve eksternal hidrosefaliyi ayırt etmiştir.

Hidrosefalinin ilkel tedavileri, BOS un cerrahi boşaltılması, ventrikülleri boşaltmak için ponksiyon, iyot veya potasyum hidroiodat enjeksiyonu, başın değişik şekillerde sarılması, lomber ponksiyon, diüretik ilaçların kullanılması şeklinde uygulanmıştır. 1800' lü yıllara kadar hidrosefali ile ilgili kafa karmaşası süregelmış, tedavide bir ilerleme sağlanamamıştır. İlk cerrahi tedavi girişimleri 1800'lü yıllarda başlamış, subdural ve subgaleal şantlar denenmiştir. 1900'lerin başlarında diğer cerrahi tedavi çalışmaları süregelmıştır. Bunlar arasında koroid pleksusların çıkarılması, 3. Ventrikulostomi denemeleri ve vasküler yapılara

şant çabaları sayılabilir. Ancak bu hastalarda ya çok yüksek mortalite yada ağır sekeller ortaya çıkmıştır.

Modern şant uygulaması 1950’li yıllarda başlar. Bir teknisyen olan Holter’in myelomeningosel sonucu hidrosefali gelişen çocuğu Casey, tedavi için Nulsen ve Spitz ‘e götürülür. Holter’e BOS u kan dolaşımına aktaracak bir sistemden bahsederler. Holter de yay ve top sisteminden çalışan bir valv yapar ve bu ilk VA(ventrikülo-atrial) şant Holter ‘in oğluna takılır. Maalesef birkaç ay sonra ocuk kaybedilir, ancak bu buluş hidrosefali tedavisinde bir çığır açacaktır. Daha sonra Holter ilk slit valvi geliştirdi. İlk uygulamalar ventrikuloatrial şant şeklinde iken 1970’li yıllarda daha az komplikasyon çıkaran ventrikülo-peritoneal şantlara geçildi. Halen günümüzde en yaygın kullanılan şant türüdür. Keza plevra, safra kesesi, mesane kullanılmışsada komplikasyonları fazla olmuştur.

Hidrosefali tedavisinde 3.ventrikülostomi yeni bir çığır açmıştır. 20.yy başlarında Dandy ve Blackfan hidrosefaliyi doğrudan tedavi etmek için BOS’un üretim yeri olduğu bilinen koroid pleksusu çıkartmak veya yakmak üzere direkt atak başlattılar. Çok yüksek mortalitesi ortaya çıkınca Dandy akuadukt stenozunu açmak için posterior ventriklostomiye başladı. İlk endoskopik uygulama 1904 de Chicago da bir ürolog olan Victor l’espınase tarafından retereskop kullanılarak yapıldı. Bu çocuklardan biri hemen, biri de 5 yıl sonra vefat etti. Dandy de bundan sonra kendi yaptığı ventrikloskop ile ameliyatlarına devam etti. İlk endoskopik 3. Ventrikülostomi 1923 de Mixter tarafından bir retereskop kullanılarak yapıldı. 1936 da Scarff ilk endoskopik pleksetomi serisini yayınladı. 1951 de yüksek başarı oranı olan bir seri daha yayınladı. Ancak bu sıralarda ortaya çıkan şantın başarısı endoskopik çalışmaları gerilette. 1970’li yıllardan sonra giderek artan endoskop kullanımıyla endoskopik 3. Ventrikülostomi günümüzde şanta alternatif bir yöntem haline geldi.⁴

2.1.2. Hidrosefali Tipleri

Hidrosefali birçok farklı kategoride sınıflandırılmaktadır. En yaygın sınıflandırma komnıke-nonkomnıke şeklinde ve burada anlatılmak istenen

ventriküllerle subaraknoid mesafe arasındaki ilişkidir. Aynı sınıflama obstrüktif nonobstrüktif şeklinde de ifade edilir ancak tüm hidroşefaliler obstrüktif olup burada tıkanmanın yeri patolojiyi belirlemektedir. Bir hidroşefali komünike olabilir ancak tıkanma yeri BOS' un başlıca emilim yeri olan süperior sagittal sinüs civarındaki araknoid villuslarda bir tıkanma olduğunda yine obstrüktif hidroşefalidir. Nadiren BOS aşırı yapımı durumlarında obstrüktif olmayan komünike bir hidroşefaliden sözedilebilir. Hidroşefali keza akkiz–konjenital, internal-eksternal olarak ayrılabilir.

2.1.2.1. Komünike Hidroşefali

BOS absorpsiyonunun yeterli olmadığı durumlarda ortaya çıkar. İntraventriküler veya subaraknoid kanama eritrosit tıkaçları ile araknoid villuslardan BOS absorpsiyonunu olanaksız hale getirir. Menenjit gibi enfeksiyonlar, toksinler veya skar dokusu meydana getirerek araknoid villusların fonksiyonunu bozar. Komünike hidroşefali keza BOS aşırı yapımında da ortaya çıkar. Bu nadir görülen durum çoğunlukla koroid pleksus papillomu veya karsinomu ile birlikte dir.

2.1.2.2. Nonkomünike Hidroşefali

BOS dolanım yerlerinin herhangi bir yerinde tıkanıklığa bağılı olarak BOS' un ventriküler sistemden subaraknoid aralığa ulaşamadığı durumlarda ortaya çıkar. Bu tıkanıklık BOS dolanım yolları tümör, enfeksiyon veya sinir sisteminin konjenital malformasyonları veya bu dolanım yollarını etkileyen herhangi bir olay sonucunda ortaya çıkabilir. Bazı yazarlara göre araknoid villus düzeyindeki tıkanıklık da bir obstrüktif hidroşefali türüdür.

2.1.2.3. Konjenital Hidroşefali

Doğum öncesi oluşan durumlar sonucunda ortaya çıkar. Hidroşefali doğum esnasında mevcuttur veya sonrasında ilerleyebilir. Örnekler arasında

akuadukt stenozu, Dandy Walker sendromu X geçişli hidrocefali sayılabilir. Keza myelomeningosel, chiari malformasyonları, ensefalosel, citomegalovirüs ve maternal rubella sendromları sonucunda oluşabilir.

2.1.2.4. Akkiz Hidrocefali

Hastada daha önce olmayan bir durum sonucunda ortaya çıkar. Bu durumlar BOS dolanım yollarını tıkayarak veya emilimini engelleyerek hidrocefaliye neden olabilir. Örnek olarak konjenital olmayan yer kaplayıcı oluşumlar, enfeksiyonlar, koroid pleksus papillomu veya karsinomu yada intraventriküler hemoraji, subaraknoidal kanama sayılabilir.

2.1.2.5. Eksternal Hidrocefali

Subaraknoid ve subdural mesafedeki BOS birikimini ifade eder. Bebeklik çağında subaraknoid aralıkta BOS toplanması benign subdural effuzyon olarak ifade edilir. Subdural mesafede kanla karışık BOS birikimi genellikle travma sonucu ortaya çıkar. Baş büyümesini hızlandırır, veya beyne bası yaparsa cerrahi olarak tedavisi gerekir.

2.1.2.6. Ex vacuo Hidrocefali

Beyin dokusu kaybını ifade eder.bu durum doğum esnasında bulunabilir. Şizensefali veya hidranansefali sonucu beynin gelişmesindeki eksiklik sonucunda ventriküler sistem dilate olarak kalır. Keza beynin yıkıcı hasarları veya enfeksiyona bağlı atrofi, beslenme bozukluğu ve bilinmeyen bazı durumlar sonucu ventriküller beyin dokusu olmayan boşluğu doldurmak üzere genişlerler. Burada BOS basıncında herhangi bir artış yada BOS üretimi-emilimi arasında bir denge bozukluğu yoktur.

2.1.2.7. Normal Basıncılı Hidrosefali

Kranyum içi basıncı belirgin şekilde artmadan ortaya çıkar. Beyin dokusuna bası yapan bir ventriküler genişleme mevcut olup genellikle basınç normaldir. Hastalarda zaman içinde yavaş yavaş klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Klasik semptomlar yürüme bozukluğu, demans ve idrar kaçırmadır. Başlıca yaşlılıkta ortaya çıkmakla beraber çocukluk çağında da görülür.

2.1.2.8. Arrest hidrosefali

BOS üretim ve absorpsiyonunun bir dengeye gelip tedaviyle veya tedavisiz olarak hidrosefalinin durduğu ilerlemediği bir durumu ifade etmektedir.

2.1.3. Klinik bulgu ve belirtiler

Hidrosefalinin klinik bulgu ve belirtileri hastanın yaşına, etyolojisine, hidrosefalinin ilerleme hızına göre değişkenlik gösterir. Bebeklerde beyin elastisitesi ve kafatasının genişleyebilme özelliği nedeniyle belirgin bir kafa içi basınç artması bulgu ve belirtisi olmadan hidrosefali ilerleyebilir.

Kadın doğum hekimlerinin ilerleyen ultrason teknolojisi ile fetal hidrosefali tanısı koyulabilmektedir. Fetal ventrikülomegali, lateral ventrikülün atrium kısmının gestasyonun 15-40. haftaları arasında 10 mm den geniş olması ile tespit edilir. İzole olabileceği gibi 15 mm den geniş olgularda Chiari malformasyonu, açık nöral tüp defekti, Dandy Walker malformasyonu, korpus kallosum agenezisi, genetik sendromlar söz konusudur.⁵⁻⁸

Fetal ventrikülomegali bulunma olasılığı 1000 doğumda 1.4-2 arası bulunurken hidrosefali ile doğan bebek oranı 1000 canlı doğumda 0.5-2.5 arası gösterilmiştir.⁹

Prematüre bebeklerde hidrosefali başlıca intraventriküler kanama sonucunda ortaya çıkar. Hidrosefali kliniği kanama miktarı ile orantılıdır. Hastalarda apne atakları, bradikardi, hipotoni, batan güneş manzarası, oftalmopleji ve nöbetler ortaya çıkabilir. Ventriküller genişlediğinde fontanel

kabarmaya ve gerilmeye hatta pulsasyonunu kaybetmeye başlar. İntraventriküler kanama geçirmeyen prematüre bebeklerde başçevresi genellikle haftada 1 cm olarak artar. Prematüre bebeklerdeki hızlı başçevresi artışı her zaman ventriküllerin genişlediği anlamına gelmez. Miadında doğmuş bebeklerde hidrosefali gelişimi fontanel gerginliği ve baş çevresinin hızlı artışı ile kendini gösterir. Miadında doğmuş bebeklerde başçevresi 33-36 cm arasındadır. Normal gelişimde ilk 3 ay yaklaşık ayda 2cm kadar, 4. Ve 5. aylarda 1.5 cm, 6-12. aylarda aylık yaklaşık 0,5 cm kadar büyüme olur.¹⁰

Miadında doğan diğer bebeklerdeki bulgular arasında, gergin ve bombe ön fontanel, huzursuzluk, emmeme, kusma, uyku süresinin artması, genişlemiş saçlı deri venleri, baş kontrolü zorluğu sayılabilir.

2.1.4. Tedavi

Hidrosefali tedavisinde amaç kafa içi basıncını güvenli bir seviyeye düşürmek ve özellikle çocuklarda entelektüel gelişim için beyin volümünü arttırmak, BOS dolanımının devamlılığını sağlamaktır. Hidrosefaliyi kesin olarak tedavi edecek bir ilaç yoktur. Asetozolamid ve furosemid gibi diüretiklerin BOS üretimini azalttığı ve tedavide kullanıldığı bilinmektedir. Lomber ve ventriküler ponksiyonlar toksik maddeleri uzaklaştırarak hidrosefali tedavisinde kullanılır.

Hidrosefali tedavisindeki asıl başarı ventriküloatrial şantların kullanılmaya başlanmasıyla sağlanmıştır. 1970 li yıllardan sonra ise komplikasyon oranları daha düşük olduğu için peritoneal şantlar tercih edilmeye başlanmıştır. 1990'lı yıllardan sonra ise 3. Ventrikülostomi girişimleri ön plana çıkmaya başlamıştır.

Şant uygulamaları hidrosefali tedavisinde etkin bir yöntem olup kalıcı bir hastalığın geçici tedavisidir. Etkin bir yöntem olmakla birlikte bazı kısıtlamaları vardır.

Kontrendikasyonlar; Her ventrikülomegali şant gerektirmez. Hidranansefali, şizensefali, hidrosefali ex vacuo, arrest kompanse hidrosefali şant gerektirmez. 1500 gramdan küçük çocuklar, 36 haftalıktan erken doğanlarda enfeksiyon riski çok yüksektir. 1800 gramdan küçük bebeklerde peritoneal kateterin necrotizan enterokolit nedeni olduğu akılda tutulmalıdır.

Yenidoğanın intraventriküler kanaması da yoğun eritrosit ve yüksek protein şantın tıkanmasına neden olabilir.⁴

Şant seçimi; gelişen teknoloji ile günümüzde çok çeşitli şantlar mevcuttur. Bütün şant sistemleri hidrosefaliyi tedavi etmede başarılı olup en gelişmiş şantlarda bile aşırı drenaj problemi vardır. Ayarlanabilir valvlerle bile bu oran % 2-45 arasında değişir.

Şant problemleri önceden kestirilememektedir. Yabancı cisim reaksiyonu, pıhtılaşma hızı, bakteriyemi, ventrikül kollapsı gibi problemler ortaya çıkabilir. Şantların kullanımı cerrahında deneyimi ve eğitimine göre değişir.

Cerrahların çoğu ilk şant seçiminde genellikle orta basınçlı şantları tercih etmektedir. Şant seçiminde ilk seçenek genellikle ventriküloperitoneal şantlardır. Şant enfeksiyonları şant cerrahisinin en önemli komplikasyonlarından biri olup morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

2.2. Immun Sistem Ve Elemanlari

İmmunite organizmanın başta mikroorganizmalar olmak üzere her türlü yabancı maddeye karşı verdiği yanıttır. İmmüniteden sorumlu hücre ve moleküller immün sistemi oluştururlar. Yabancı madde ile karşılaşıldığında immün sistemin değişik ve kompartmanlarının karşılıklı ve düzenli etkileşimleriyle ortaya çıkan cevaba immün yanıt, immün yanıtı açan maddelere de immünojen denir. Antijen ise lenfositler üzerinde bulunan T ve B hücre reseptörlerince tanınan moleküllere verilen isimdir. Hapten ise küçük nonimmünojenik antijendir. İmmün yanıt oluşturabilmesi için 'taşıyıcı' denen daha büyük moleküllere bağlanması gerekir.

Antijenler ufak kimyasal yapılar olabildikleri gibi ileri derecede karmaşık moleküllerde olabilirler. Tek bir yabancı molekül bir immünojen oluştururken bakteri, virüs gibi yabancı ajanlar, her biri ayrı bir immün yanıt oluşturan pek çok immünojenden oluşurlar. İmmünojenlerin çoğu protein yapıdadırlar. Tek başına polisakkaritlerde immünojenik olabilir ancak bunlar immün yanıtta 'T lenfosit bağımlı olmayan antijenler' olarak incelenirler. Bağlandıkları antijeni daha immünojenik hale getiren maddelere adjuvan denir.

Geleneksel olarak immün sistem farklı fonksiyonlara sahip 2 kompartmana ayrılarak incelenir.

Doğal immünite ve Spesifik immünite olarak incelenir. Bireyi, potansiyel olarak tehlikeli ajanlardan koruyan ve çoğu bu ajanlarla karşılaşmadan öncede organizmada bulunan koruyucu mekanizmalar doğal immüniteyi oluşturur. Doğal immünite elemanları mikroorganizmalara karşı ilk basamak savunmayı yaparlar ve bazı hallerde mikroorganizmanın ortadan kaldırılmasında tek başlarına yeterli olurlar. Deri ve müköz membranların oluşturduğu fizik engel, epitel yüzeylerdeki antimikrobial maddeler, kan ve dokulardaki fagositer hücreler(makrofaj ve nötrofiller), doğal öldürücü hücreler, akut faz proteinleri ve kompleman sistemi doğal immünitenin başlıca elemanlarıdır.

Virüs, gram pozitif yada gram negatif gibi mikroorganizmalarda hedef moleküller farklı biçimler taşımakta ve doğal immünite sadece farklı sınıf mikroorganizmaları ayırabilmektedir. Çeşitliliği sınırlıdır hafızası yoktur. Doğal immün sistem, spesifik immün sistemin reseptör sayı ve çeşitliliği ile karşılaştırıldığında ileri derecede sınırlı sayıdaki reseptörleriyle mikroorganizmalara ait belirli yapıları tanıyıp kostimulatörler, sitokinler ve kemokinlerin yapımını indükleyerek antijen spesifik lenfositlerin uyarılmasını ve spesifik immün sistem yanıtın başlamasını sağlar. Böylece doğal immün sistem bir şekilde kendi ile kendi olmayanı algılayarak kendi organizmasına zarar vermediği gibi daha sonra gelişecek spesifik immün yanıt tipinde de belirleyici olabilir.

Doğal immünitenin elemanı olan doğal öldürücü hücreler(natural killer), öldürücü fonksiyonlarını göstermeleri için ayrıca uyarılıp farklılaşmaları gerekmediğinden bu isimle anılırlar. Başlıca hedefleri antikorla kaplı hücreler, virüslerle ya da bazı hücre içi bakterilerle infekte hücreler ve bazı malign hücreler ile kendi klas 1 major histokompatibilite kompleks moleküllerini(MHC) taşımayan transplant hücreleridir. Doğal öldürücü hücrenin hedef hücreyi öldürme kapasitesi, hedef hücrenin taşıdığı self MHC klas 1 molekül miktarı ile ters orantılıdır. Doğal öldürücü hücreler, klas 1 MHC moleküllerini tanıyan inhibitör reseptörler taşıdıklarından klas 1 MHC molekülleri bulunan hücreler tarafından inhibe edilirler. Bu inhibitör moleküllerden bir grubu "killer inhibitory

receptor” (KIR) ailesi olarak bilinir. Virüsler klas 1 MHC moleküllerinin ekspresyonunu engelleyerek virüsle enfekte hücrelerin doğal öldürücü hücreler tarafından tanınmasını ve yok edilmesini kolaylaştırır. Doğal öldürücü hücrelerin başlıca efektör fonksiyonları virüsle enfekte hücreler ve bazı tümör hücrelerini yoketmek IFN α salgılamaktır. IFN α makrofajların fagosite ettikleri mikroorganizmaları yoketmelerini kuvvetlendirir. Aktif makrofajlardan salınan alfa ve beta interferon, tümör nekrozis faktör alfa(TNF α), IL-12 ve IL-15 gibi sitokinlerde doğal immünitenin birer elemanı olarak işlev görürler. Doğal immünitenin erken ve lokal sonucu inflamatuvar yanıttır. Bu sayede lökositler inflamasyon olan yere ulaşp infeksiyonu ortadan kaldırır.

2.2.1. Spesifik Immünite

Bir yabancı ajan ile karşılaşıldığında uyarılan ve sadece o antijene özgü olarak gelişen ve o antijenle bir kez daha karşılaşıldığında daha güçlü yanıt verilmesini sağlayan sistemdir. Spesifik immünitenin başlıca elemanları T ve B lenfositler, antikolar ve bazı lenfokinlerdir. Antijen sunan hücrelerinde çok önemli rolü vardır. Spesifik immünite doğal immüniteyi güçlendirir. Spesifik immünite aktif yada pasif olarak oluşturulabilir. Organizmanın yabancı bir antijene maruz kalıp aktif bir şekilde immün yanıt geliştirdiği immüniteye “aktif immünite”, spesifik olarak immünize olmuş bir bireyden serum yada hücrelerin immün olmayan bireye nakliyle geliştirilen immüniteye “pasif immünite” denir. Pasif immünite immünitenin hızla gerekli olduğu hallerde çok faydalıdır.

Spesifik immün yanıtlar, sekonder lenfoid dokular olarak adlandırılan lenf nodları, dalak ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokularda gelişir. Bu tür yanıtlar, cevabı oluşturan immün sistem elemanlarına göre iki grupta incelenirler ve farklı mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasında işlev görürler.

2.2.2. Hümmoral Immünite

Burada antijeni spesifik olarak tanıyan ve çeşitli mekanizmalarla ortadan kaldırılmasını sağlayan moleküller olan ‘ANTİKOR’ lar başlıca rolü oynar.

Antikorlar, spesifik antijeni ile karşılaşmış B lenfositlerden farklılaşan plazma hücreleri tarafından yapılan immünoglobulinlerdir. Antikorlar dolaşımdaki ekstraselüler mikroorganizmalar ve toksinlerine bağlanıp ortadan kaldırılmalarını yönlendirirler. Buna karşılık dolaşan antikorlar viruslar, mantarlar ve bazı bakteriler gibi hücre içi yerleşim gösteren mikroorganizmalara ulaşamazlar. Bunlara karşı savunmada, mikroorganizmaların makrofajlarca fagosite edilip ortadan kaldırılmasını ya da infekte hücrenin lizisini sağlayan hücresel immünite başlıca rolü oynar. İmmün fonksiyonun kantitatif yön en iyi B lenfositlerde çalışılmıştır çünkü serumda spesifik antikor konsantrasyonunu saptamak nisbeten kolaydır. Aynı sonuçların T lenfosit cevapları için de geçerli olduğu sanılmaktadır. Normal sağlıklı bir bireyin serumunda sayılamayacak kadar değişik tipte antikor molekülü bulunur. Her birisi çok küçük miktarlarda olmasına rağmen toplamı total serum proteinin yaklaşık % 20 sini oluşturur. Dolaşan bu antikorların her birisi kendi spesifik antijenine karşı düşük düzeyde bir koruma gösterir. Bu birey yüklü miktarda bir antijen ile karşılaşarsa o antijene karşı spesifik olan antikoru serum konsantrasyonu yükselir. Bu şekilde immünize olmuş bireyin serumuna spesifik antiserum denir. İleri derecede immünize olmuş bir bireyde bile belli bir antijene karşı olan antikoru total antikor havuzunun ancak küçük bir parçasını oluşturacağı unutulmamalıdır. Antikor yanıtının birkaç fazı vardır. Latent faz denen kısım immünojenle ilk karşılaşmadan dolaşımda antikorların saptanmasına kadar geçen süredir ki insanlarda yaklaşık 1 haftadır. Bu safhada Th ve B hücre aktivasyonu olur. Bu fazı takip eden ekspanziyel fazda dolaşan antikor miktarı hızla artar. Bunu antikor düzeyinin sabit kaldığı plato fazı izler. Antikor düzeyi sabit kalır çünkü antikor yapım hızı ile parçalanma hızı nisbeten aynı düzeydedir. Plato fazından sonra düşme fazı gelir. Bu safhada dolaşan antikor düzeyi giderek azalır. Artık yeni plazma hücreleri oluşmamakta ve varolan plazma hücreleri de ölmekte ya da antikor yapımını kesmektedir. Bu olay immünojenin ortadan kaldırıldığına işaret eder. İmmün yanıt antijenik uyarının süresi ve immün yanıt katılan plazma hücrelerinin ömürleri ile doğru orantılıdır.

2.2.3. Hücresel Immünite

Burada antijeni spesifik olarak tanıyan T lenfositler başlıca rolü oynar. T lenfositler antijeni ancak ASH ler yada MHC molekülleri ile birlikte sunulduğunda tanılırlar. Yüzeylerinde CD4 molekülü taşıyan yardımcı T lenfositler(Th) klas 2 MHC tarafından sunulan antijenleri tanıyabildikleri için bu olaya klas 2 MHC ye bağımlı ya da klas 2 MHC ile sınırlı denir. Yüzeylerinde CD8 molekülü taşıyan sitotoksik T lenfositler ise MHC klas 1 e bağımlıdır. Somatik hücrelerin hemen hepsinde klas 1 MHC molekülü bulunurken klas 2 MHC molekülleri başlıca profesyonel antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, aktif makrofajlar ve B lenfositler) olmak üzere nispeten kısıtlı sayıda hücre bulunur. Dendritik hücreler deride ve mukozal yüzeyin altında bulunduklarında Langerhans hücreleri olarak adlandırılırlar. Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, santral sinir sistemindeki glial hücreler ve kemikteki osteoklastlar belli özelliklerdeki makrofajlardır.

2.2.4. Immün Yanıtın Başlıca Özellikleri

Spesifite: antijenlerin lenfositler tarafından spesifik olarak tanınan kısımlarına "antijenik determinant" ya da epitop denir. Klonal seleksiyon hipotezine göre daha immünize olmamış yani spesifik antijeni ile karşılaşmamış, uyarılmamış bir insanda her türlü yabancı antijeni tanıyıp reaksiyon verebilecek antijen spesifik lenfosit klonları mevcuttur. Bir lenfositten türeyen lenfositlerin hepsine bir lenfosit klonu denir. Buna göre bir klonu ait B veya T lenfositler diğer klonların hücrelerinden farklı fakat o klonun bütün hücrelerinde aynı olan antijen reseptörleri taşırlar. Yabancı antijen organizmaya girdiğinde kendine özgü yüzey reseptörünü taşıyan klon aktive olur. O klon çoğalmaya başlar. Effektör ya da hafıza hücrelerine farklılaşmaya başlar. Bu olaya primer immün yanıt denir.

Çeşitlilik: memeli immün sisteminin yaklaşık 1015 değişik antijenik determinanti tanıyabilecek kapasitede olduğu sanılmaktadır. Buna lenfosit repertuarı denir. Primer lenfoid organlar sürekli lenfosit üretir ve periferik yollar.

Hafıza: immün sistemin yabancı bir antijenle karşılaşması o antijenle daha sonraki temaslarda oluşacak immün yanıtı hızlandırır ve kuvvetlendirir. Bu özelliğe immünolojik hafıza ya da bellek denir. Lenfositler antijenle temas ettiklerinde çoğalırlar ve antijene her maruz kalışta o antijen için spesifik klon ya da klonlar sayıca artar. Daha önceden antijenik uyarıma maruz kalmış olan bellek hücreleri antijen ortamda bulunmasada uzun ömürlüdürler, dolayısıyla yeni bir antijenik uyarıma hızla cevap verebilirler. Bellek B hücreler, daha önceden antijeni ile karşılaşmamış B hücrelere göre çok daha düşük konsantrasyondaki antijene yanıt verebildikleri gibi antijene çok daha yüksek affinite ile bağlanan antikorlar üretir. Buna "affinite olgunlaşması" denir. Bellek T hücrelerinin infeksiyon bölgelerine yerleşmeleri daha önce antijeni ile karşılaşmamış T hücrelere göre daha iyidir.

Kendini Yabancıdan Ayırt Etmek: immün sistem kendine ait antijeni yabancı antijenden ayırt eder. Kendine ait ve potansiyel olarak antijenik yapılara immün yanıt vermez. Bu duruma self-tolerans denir. Self-tolerans da bir bozukluk olduğunda otoimmün hastalıklar gelişir.

Oto-Regülasyon: Antijenik uyarımı takiben bütün normal immün yanıtlar kendi kendini sınırlar. İmmün yanıt antijeni yok etmeye yöneliktir. Bu amaca ulaşıldığında lenfosit aktivasyonundan sorumlu antijen ortadan kalkmış olacağından immün yanıtında zamanla sönmesi ve yeni antijenlerle savaşmaya hazır durumda beklemesi gerekir.

Uzmanlaşma: Değişik mikroorganizmalara karşı savunmada en iyi yanıtları sağlayabilmektir.

2.2.5. İmmün Yanıtın Regülasyonu

İmmün yanıtın şiddetini etkileyen pek çok faktör vardır. Antijenin yapısı, miktarı, immünojenik gücü ve organizmaya giriş yolu immün yanıtın gücü ve süresinde belirleyici unsurlardır. İmmün yanıtta genetik önemli rol oynar. Genetik kontrolde hem MHC bağlantılı hem de MHC bağlantısız genlerin rolü vardır. İmmün yanıt bir kez başladıktan sonra birbirleriyle sıkı ilişki içinde immün

yanıtı kontrol eden ve düzgün bir şekilde sönmesini sağlayan bazı mekanizmalar mevcuttur.

Antikor: Antikor yapımı negatif feedback etkiyle aynı antikordan daha fazla yapılmasını inhibe eder çünkü antikor antijeni ortadan kaldırarak immünojenik uyarıyı bitirmiş olacaktır.

İdiotip- Spesifik Regülasyon: Antikor moleküllerinin antijen bağlayan bölgelerindeki antijenik determinantlara idiotip denir. Bunlar self antijen olmakla beraber immün yanıt sırasında miktarları arttığı zaman immünojenik olurlar ve bunlara karşı anti-idiotipik antikorlar gelişir. İmmün yanıtın sonlanmasında bu idiotip-antiidiotip antikorların rolü olduğu düşünülmektedir.

Th1 hücreler tarafından salgılanan IFN, Th2 hücrelerini dolayısıyla da antikor oluşumunu inhibe ederken Th2 hücrelerce salgılanan IL-10, Th1 lenfositleri ve hücresel immünitenin çeşitli fonksiyonlarını inhibe eder. Aktif T lenfositler, mononükleer fagositler ve diğer bazı hücreler tarafından yapılan transforming growth faktör- β (TGF β) T hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmalarını, makrofajların aktivasyonunu inhibe eder, proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini azaltır.

Regülatör T Lenfositler: Geçmişte süpresör T hücreler olarak adlandırılan hücreler, günümüzde CD4 hücre alt popülasyonunu oluşturan regülatör T hücre olarak bilinmektedir. Sağlıklı insanlarda CD4 T hücrelerin %1-10 unu oluşturur.

İmmünoendokrin Modülasyon: Santral sinir sisteminde gelişen bazı olaylar immün fonksiyonları etkileyebilir. Stres yaratan durumlarda immün baskılanma olabilir. Lenfoid organların çoğunda hem kan damarlarında hem de bizzat lenfositlerde sempatik innervasyonlar vardır. Sinir sistemi doğrudan ya da dolaylı olarak pek çok hormonun yapımını kontrol eder. Kortikosteroidler, endorfinler ve enkefalinler stres sırasında salınan ve invivo immünosupresif olan maddelerdir. Kortikosteroidler özellikle Th1 yanıtlarını ve makrofaj aktivasyonunu aşağı çekerlerken TGF β yapımını uyarak dolaylı yoldan immün yanıtı inhibe edebilirler.¹¹

2.2.6. İmmün Sistem Hücreleri

Vücut savunma sistemi doğal ve edinsel olarak iki ana gruba ayrılır. Doğal immünite antijene özgü değildir ve uyarı sonrası bellek oluşturmayan, kısa süreli bir yanıt sistemidir. İnflamasyon olarak adlandırılan bu yanıtın mediatörleri nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, doğal öldürücü (NK) hücreleri, monosit ve makrofajlardır.

Edinsel immünite yabancı bir antijen yada patojene karşı antijene özgü bir yanıttır ve genellikle oluşumu belli bir süre gerektirir. İki ana ayağını hücresel ve humoral immünite oluşturur. Hücresel immün yanıtın temel efektör hücreleri timus kökenli (T) lenfositler, humoral immunitenin ise kemik iliği yada bursa kökenli (B) lenfositlerdir. Hem T hem de B hücreleri ortak bir kök hücreden kaynaklanırlar. İmmün sistemin diğer efektör ve düzenleyici hücreleri büyük granüllü lenfositler, monosit-makrofajlar ve dendritik/langerhans hücreleridir.

Granülositler (Nötrofil, Eozinofil Ve Bazofiller): Tüm inflamasyon tiplerinde görev alan granülositler doğal ve edinsel yanıtın efektör hücreleridir. Kemik iliğinde 80 milyon/dk hızla yapılan ve 2-3 gün ömrü olan granülositler kan lökositlerinin %60-70 ini oluşturur. Damar duvarlarını döşeyen endotele yapışan ve ekstrasvaze olan granülositlerin olgun formları çok loblu bir nükleus ve çeşitli sitoplazma granülleri içerirler. Granülositlerin kontrolsüz çoğalmaları ve dokularda birikimleri nötrofil ve eozinofil kökenli sistemik vaskülitlerde görüldüğü gibi ağır doku hasarına yol açabilir. Her granülosit tipi kemik iliğinde koloni uyarıcı faktörler tarafından uyarılan farklı bir öncül hücreden kaynaklanır.

Dolaşan granülositlerin %90' ından fazlasını oluşturan, 10-20 µm çaplı nötrofiller için IgG için Fc reseptörü yanında aktive kompleman ürünlerine ait reseptörleri de (C3b, CD35) taşırlar. Nötrofillerin immün kompleksler ile etkileşimi sonrası lizozim, elastaz, myeloperoksidaz gibi azurofilik granül ve laktoferrin, kollajenaz gibi spesifik granül enzimleri serbestlenir, nötrofil yüzeyinde de anti-mikrobal süperoksit radikalleri belirir. Süperoksit üretimi hem direkt olarak doku hasarına yol açar, hem de kollajen gibi makromoleküllerin yapısını değiştirir.

Periferik kanda %2-5 oranında bulunan eozinofiller IgG için Fc reseptörü (CD32) taşırlar ve özellikle parazitik organizmalar için sitotoksik özellik gösterirler. Eozinofillerin intrastoplazmik proteinleri olan majör bazik protein, eozinofilik katyonik protein ve eozinofil kökenli nörotoksin de direk doku hasarına yol açabilen proteinlerdir. Eozinofil granüllerinde histaminaz, arilsülfataz, ve fosfolipaz D gibi anti-inflamatuar karakteri olan proteinler de bulunur.

Periferik kanda düşük oranda bulunan (%0.1-0.2) bazofil ve mast hücrelerinin görevleri tam anlaşılamamıştır. Bazofillerin allerjide ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarında görev aldığı bilinmektedir. Bazofiller vasküler permeabilityyi artırarak çeşitli inflamatuvar olaylarda rol alırlar. IgE için yüksek afiniteli reseptör taşıyan bazofillerde bu reseptörlere IgE bağlanması sonrası histamin, eozinofilik kemotaktik faktör ve proteazların etkisiyle ani hipersensitivite reaksiyonları oluşur. Bazofiller C3a ve C5a gibi aktif kompleman ürünleri için de reseptör taşırlar.

Monosit-Makrofajlar: Kemik iliğindeki öncül hücrelerden kaynaklanan monositler, periferde 1-3 günlük bir yarı ömür ile dolaşırlar. Doku makrofajları ise ya periferik kandaki monositlerin ekstravasküler dokuya göçü ya da dokulardaki makrofaj öncüllerinden gelişirler. Lenf bezleri, dalak, kemik iliği, perivasküler konnektif doku, periton, plevra gibi seröz boşluklarda bulunurlar. Akciğer alveoler makrofajları, karaciğer Kupfer hücreleri, kemik osteoklastları, merkezi sinir sistemi mikrogliaları bulundukları yerlere iyi örneklerdir.

Monosit makrofaj sistemi antijen sunucu hücreler olarak antijenin T hücrelerine sunumu yanında, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler yoluyla T ve B hücrelerinin antijene bağlı aktivasyonunda rol alır. Monosit makrofajların antikör ile kaplı bakteri, tümör hücresi hatta bazı normal kemik iliği hücrelerinin yıkımı gibi efektör görevleri de vardır. TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler monosit makrofajların antikora bağlı olmayan litik aktivite göstermesini de sağlarlar. Monosit –makrofaj yüzeylerinde CD14 gibi antibakteriyel moleküller yanında, IgG Fc kısmına karşı kompleman ve sitokin reseptörleride bulunur. Monosit makrofajlar ayrıca dokularda immün yanıtı şekillendiren çeşitli hidrolitik

enzimler, oksidatif metabolizma ürünleri ve kemoatraktan çeşitli sitokin ve kemokinler yoluyla pro ve antienflamatuar roller üstlenirler.

Dendritik/ Langerhans Hücreleri : Dendritik langerhans hücreleri kemik iliği kökenli, T hücreleri için antijen sunucu bir hücre grubudur. T,B,NK, ve monositlere özgü yüzey molekülleri ile C3 ve Fc reseptörlerini taşımazlar. Kültürde IL-1, IL-4, TNF- α ve GM-CSF varlığında çoğalırlar. Yüksek düzeyde HLA sınıf 2 ve yapışma molekülleri eksprese ederler ve iyi antijen sunarlar. Ciltte ve mukozal yüzeyler altında bulunduklarında Langerhans hücresi adını alırlar. Dendritik hücreler kanda çok az miktarda bulunurlar (%0.1 den az) ve bu grup dokular arası geçiş yapan hücrelerdir. Foliküler dendritik hücreler B hücreleri için antijen sunucu hücrelerdir. Sekonder lenfoid organların germinal merkezleri ya da follikülerine ulaşan antijenleri tanırlar. Antijen- antikor kompleksleri membranlarında C3' e bağlı olarak taşınırlar. Çok sayıda, ince,villus niteliğindeki membran yapısı olan folliküler dendritik hücrelerce B hücrelerine sunulan bu antijenlerin B hücre belleğinin oluşumunda temel rol aldıkları düşünülmektedir. Germinal merkezlere ulaşan CD4+ yardımcı T hücrelerin de bu uyarı ve aktivasyon sürecinde B hücrelerine yardım ettiği gösterilmiştir.

T Hücreleri: Normal periferik lenfositlerin %70-80ini oluşturan T hücreleri yüzey immünoglobulin reseptörü taşıyamamaları ve CD2,CD3 ve CD7 adlı reseptörleri ile diğer lenfositlerden ayrılırlar. Kemik iliği ve fatal karaciğer kökenli T hücreleri timusa geçerek orada olgunlaşırlar. T hücreleri hücre sel immünitenin kaynağı olarak direkt hücre sel temas ve sitokinler yolu ile diğer T ve B hücreleri ile monosit fonksiyonlarını düzenlerler. Ayrıca virusla infekte ya da malign hücreleri parçalayan öldürücü hücrelerin bir kısmı da T lenfositlerdir. T hücrelerinin immün uyarı sonrası çeşitli sitokinler salgılayarak diğer T ve B hücreleri ile monosit-makrofajların uyarılmaları ve olgunlaşmasını sağlayan alt grubu yardımcı T (Th) hücreleridir. Bu grup yüzeyinde CD4 taşır, normal bireylerde periferik T lenfositlerinin %60-65 ini oluşturur. CD4 molekülü antijenin T hücre reseptörü tarafından HLA sınıf 2 molekülü ile birlikte tanınmasında yardımcı olur. Yardımcı T hücre sınıfının B hücre özelleşmesi, inflamasyon ve

oto-immünyetede yer alan IL-2 ve IFN γ salgılayan Th1 grubu; diğeri ise hipersensitivite ile ilgili IL-4 ve IL-13 salgılayan, Th2 alt grubu tanımlanmıştır.

Diğeri bir T hücre grubu ise yabancı antijenleri HLA sınıf 1 molekülleri yardımı ile tanıyıp bu hücreleri yıkıma uğratan sitotoksik T hücreleridir.

B Hücreleri: Kan lenfosit havuzunun %5-15 ini oluşturan B hücreleri insanda önce fetal karaciğerde, sonra kemik iliğinde gelişirler ve yüzeylerinde antijen reseptörü olarak da görev yapan immünoglobulin molekülleri taşırlar. Antijenik uyarı sonrası, T hücrelerinden salınan sitokinlerin katkısıyla B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek gelişimlerini tamamlarlar ve ikincil lenfoid organlara yerleşirler. Plazma hücreleri antikor olarak adlandırılan çözünür formdaki immünoglobulinleri yaparlar.

Büyük Granüllü Lenfositler: Periferik kandaki hücrelerin %5-10 u yüzeylerinde T yada B hücresi işareti taşımazlar. Bu hücrelerin yüzeylerinde IgG Fc kısmına karşı reseptör bulunur. Bir kısmı bir T hücre göstergesi olan CD8 taşır ve IL-2 ile çoğalır. Büyük sitoplazmaları olmasına rağmen fagositoz yapmazlar. Monosit-makrofaj benzeri özellik gösteren bu hücreler antikora bağımlı ya da doğal öldürücü (natural killer, NK) özellik gösterirler. Doğal öldürücü hücre aktivitesi daha önceden hedef hücre ile karşılaşmamış lenfositin antikor varlığı gerektirmeyen öldürücü aktivitesidir.

İmmünglobulinler: Yabancı antijenlerin spesifik immün sistem tarafından tanınmasında, B hücre yüzey immünoglobulinleri ve T hücre reseptörleri (TCR) olmak üzere iki farklı molekül görev alır. İmmünglobulinler humoral immün cevabın bütün safhalarında önemli rol oynarlar. İstirahatteki B lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen immünoglobulinler, spesifik antijenlere yönelik reseptörler olarak fonksiyon görürler. Spesifik antijenlerin, yüzey immünoglobulinlere bağlanması B hücre aktivasyonuna, klonal proliferasyona ve plazma hücre gelişimine neden olur. B lenfositlerin aktivasyonu sonucu oluşan plazma hücrelerinin sekrete ettikleri immünglobulinler, vücudun serum ve doku sıvılarında antikor olarak görev yaparlar.

İmmünglobulinler, serum ve doku sıvılarında bulunan, ağırlığının %82-96 sı polipeptid, %4-18 i karbohidrattan oluşan bir glikoprotein ailesidir. Antikorlar, bifonksiyonel moleküllerdir. Bir yandan Fab kısımları ile spesifik antijenlere

bağlanırken, diğer yandan Fc kısımları ile ilişkili olarak opsonizasyon ve kompleman aktivasyonu gibi konak savunmasında önemli sekonder biyolojik fonksiyonları üstlenirler.

Antikor molekülleri, büyüklük şarj ve solubilité gibi fiziksel ve kimyasal özellikler ve CH bölgesindeki aminoasit dizisindeki farklılıklara göre, izotip ve subtiplere ayrılırlar. İmmünoglobulinlerin tipleri ve subtipleri bünyesindeki ağır zincir tipine göre belirlenir; sırasıyla IgM, IgG, IgA, IgD, IgE olarak sıralanır. IgG ve IgA'nın subtipleri mevcuttur.

Her bireyde antijen bağlayan moleküldeki aminoasit dizilişindeki farklılıklara göre 109 farklı antikor molekülü vardır. İşte antijeni bağlayan bu bölgedeki farklılıklar antijenler için antikorların spesifite özelliklerini kazandırır.

Hafif Zincir Yapısı: Bütün antikorlar lambda(λ) ve kappa(κ) olmak üzere 2 hafif zincirden birini bulundurulur. Bir bireyde bütün immünoglobulin popülasyonu düşünüldüğünde, κ/λ oranı insanlar için 2/1 dir. Bu iki tip hafif zincir ihtiva eden antikorlar arasında fonksiyon açısından herhangi bir farklılık yoktur; fonksiyonel ayrıcalıklar ağır zincir tipiyle ilişkilidir.

Ağır Zincir Yapısı: Ağır zincir polipeptidleri de 4 veya 5 domainden meydana gelir. Amino terminal variable ucu (VH) değişken bölgeyi oluşturur ve hafif zincirde olduğu gibi özellikle de CDR1, CDR2, CDR3 ismi verilen bölge, hafif zincirin aynı bölgesi ile birlikte 'hipervariable: en değişken' bölgeyi meydana getirir.

Ağır zincirin sabit (C) bölgesinde, izotipler arasında farklılıklar vardır. IgM ve IgE antikorlarında 4 ayrı domain, IgG, IgA ve IgD antikorlarında ise 3 ayrı domain bulunur. γ , α , δ ağır zincirlerinde birinci ve ikinci sabit bölge domain'leri arasında lokalize olan non-globüler bir aminoasit dizisi vardır. Ağır zincirin bu kısmına 'hinge' bölgesi ismi verilir. IgG subtiplerinin sabit bölgeleri arasındaki en büyük farklılık 'hinge' bölgesindedir.

IgG: IgG total immünoglobulin havuzunun %70-75' i olup molekül ağırlığı 146 kD'dur. IgG3' ün molekül ağırlığı diğer subtiplerden biraz fazladır. IgG' nin subtiplerinin konsantrasyonları, IgG1 %60-70, IgG2 %14-20, IgG3 %4-8 ve IgG4 %2-6 arasında değişir. IgG antikorları intravasküler ve ekstrasvasküler alanda bulunup sekonder immün cevapta rol oynarlar.

Maternal IgG, yenidoğan immünitesinde önemli görev alır. IgG2, diğer subtiplere kıyasla kısmen daha az geçiş göstermekle birlikte, bütün IgG subtipleri plasentayı geçebilir ve yenidoğanın pasif immünizasyonunu sağlayabilir.

IgM: İmmünoglobulin havuzunun yaklaşık %10' unu teşkil eder. IgM molekülü pentamerler halinde bulunur ve 970 kD moleküler ağırlığındadır. IgM antikor, pek çok antijene karşı primer immün cevapta rol oynar ve komplemanı kuvvetle fikse edebilir. IgM' in yaklaşık %80' i intravasküler ortamda bulunur, her gün %15-18' i katabolize edilir. Gram negatif bakteri cevabında en sık oluşan antikor IgM'dir.

IgA: İnsan serum immünglobulin havuzunun %15-20'sini oluşturur. Ancak tükürük, gözyaşı, intestinal mukus, bronşial sekresyon, süt prostat sıvısı gibi insan sekresyonlarında bulunan esas antikor sınıfıdır. IgA; peyer plaklarında, tonsiller ve submukozal lenfoid damarlardaki B hücreleri tarafından oluşturulur. IgA serum IgA ve sekretuar IgA olmak üzere ikiye ayrılır. Serum IgA' nın tam olarak fonksiyonu bilinmemesine rağmen antijen klirensinde ve immün regülasyonda rolü olabileceği düşünülmektedir. Sekretuar IgA, mikroorganizmaların invazyonuna karşı konağın primer savunmasında görev yapar: mikroorganizmalara bağlanarak, onların hareketini inhibe eder ve kolonizasyonunu önler. IgA yetmezliği bulunan bireylerde, mukozal infeksiyonlar, atopi ve otoimmün hastalık gelişme riski artmıştır.

IgD: IgD molekülü 180 kD moleküler ağırlığında ve monomerik yapıdadır. IgD ısı veya proteolitik aktiviteye karşı labildir. Total plazma immünoglobulinlerinin %1'inden daha azını oluşturur. B hücre yüzeyinde IgM ile birlikte bulunurlar. IgD ve IgM'i birlikte taşıyan hücrelerde, IgD ve IgM aynı antijenik spesifiteye sahiptir.

IgE: IgE, serumda çok küçük miktarlarda bulunur. Buna karşın, klinik açıdan allerjik hastalıkların gelişiminde son derece önemlidir. Mast hücreleri ve bazofiller, IgE antikorları için yüksek afiniteli Fc reseptörlerini taşırlar. Spesifik antijenler, mast hücre ve bazofillerin hücre yüzeylerindeki IgE moleküllerine bağlanarak inflamatuvar substansları açığa çıkarıp allerjik reaksiyonu başlatabilirler.

Fc reseptörleri: Pek çok hücre tipi, hücre yüzeylerinde bulunan Fc reseptörleri ile dolaşan antikorları bağlayabilir. γ ve ϵ için moleküler düzeyde reseptörler tanımlanmıştır.

Fc reseptörlerinin fizyolojik fonksiyonları hücre tipine bağlı olarak farklılıklar gösterir. Doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar tarafından hücre yüzeylerinde taşınan Fc reseptörleri antikora bağımlı sitotoksik reaksiyonda önemli rol oynarlar. Fc reseptörleri antikorlarla kaplı partiküllerin fagositozunda, kemotaksi ve fagositlerin degranülasyonunda görev alırlar.

Antikorların Effektör Fonksiyonları : Antikorların efektör fonksiyonları spesifik antijene bağlanması ile başlar. Her bir antijen molekülü için, vücut sıvılarında milyonlarca spesifik antikor molekülü oluşur. Antikoru esas olarak fonksiyonu, toksik maddeleri nötralize etmek, fagositozu kolaylaştırmak ve hücre yüzeyleri üzerindeki antijen ile birleşerek bu hücrelerin intravasküler veya ekstrasvasküler olarak hasarlanmasına yol açmaktır.

Sekrete edilen antikorlar ile antijenlerin nötralizasyonu: Toksinler, ilaçlar, virüsler, bakteriler ve parazitler, üzerindeki antijenik determinantlara antikorların bağlanması ile nötralize olurlar.

Antikorların İzotip Spesifik Reaksiyonları

IgG ve IgM ile kompleman aktivasyonu: Humoral immünitinin pek çok sitolitik ve inflamatuvar etkileri kompleman sistemi aracılığı ile gerçekleşir. Klasik kompleman yolunun aktivasyonu, kompleman komponentinin (C1q) antijen-IgG veya antijen-IgM kompleksinin Fc bölgesine bağlanması ile olur.

IgG ile Opsonizasyon ve Fagositozun Güçlenmesi: Mononükleer fagositler ve nötrofiller, IgG moleküllerinin Fc kısmı için reseptörleri taşırlar. Antijenik partiküller antikorlar ile kaplandığı zaman (opsonizasyon), fagositik hücrelerin taşımış olduğu IgG reseptörleri aracılığı ile bağlanma kolaylaşır ve fagositoz güçlenir.¹¹

2.2.7. Kompleman Sistemi

Kompleman 19. Yüzyılın başlarında bakterilerin antikorlarla opsonizasyonunu kuvvetlendiren ve öldürülmelerinde rol oynayan, ısıya hassas bir plazma komponenti olarak keşfedilmiş ve bu aktivite antikorun anti-bakteriyel aktivitesini tamamladığı için kompleman olarak adlandırılmıştır. Kompleman sistemi konağın savunmasında ve inflamasyonunda önemli rol oynayan bir dizi plazma proteininden oluşur. Kompleman komponentlerinden C1 gastrointestinal ve ürogenital sistem epitelinde, diğerleri karaciğerde sentez edilir. Bu proteinlerden birinin antikora bağlanarak aktive olması ve diğer komponentlerin sırayla aktivasyonu bir reaksiyon kaskadı meydana gelir.

Nomenklatür: Kompleman komponentleri ve aktivasyon sırasında salınan aramaddeler için Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen bir dizi sembol kullanılmaktadır. Klasik yol komponentleri C harfinin önüne keşfediliş sırasına göre 1'den 9'a kadar numara konularak (C1-C9) adlandırılır. C1 3 alt ünitte meydana gelir (C1q, C1r, C1s).

Kompleman Aktivasyonu: Kompleman sistemi proteinleri birbiriyle ilişkili iki enzim kaskadı meydana getirirler. Bunlar ilk bulunan aktivasyon yolu olan klasik kompleman yolu ve 1970'lerin başında bulunan alternatif yoldur. Son yıllarda bir serum lektini olan 'mannan bağlayan lektin'in bakteri ve virüs yüzeyindeki mannoz içeren proteinlere veya karbonhidratlara bağlanarak doğrudan C4 aktivasyonu ile başlatılan bir üçüncü yol keşfedilmiştir. Bu üç aktivasyon yolu farklı yollardan bir C3 konvertaz meydana getirirler. Bu üç konvertazdan ikisi identik, hepsi homologdur ve aynı aktiviteye sahiptir.

Klasik kompleman yolu: Klasik kompleman yolu antijenin antikoru tanınmasıyla, antijen antikor kompleksiyle başlar. C1q, IgM veya IgG Fc kısmına bağlanır. C1q'da konformasyonel değişiklikler meydana gelir. İki serin proteaz C1r ve C1s aktive olur. Bu proteazlar C2 ve C4 üzerinden etkir, C4bC2b ortaya çıkar. Oluşan bu konvertazla, C3'den C3b meydana gelir. C3b hedefi opsonize ederek, fagositik hücreler tarafından alınmasına neden olur ve membran atak kompleksinin oluşumuna neden olarak, hedef membranın geçirgenliğini artırır.¹²⁻¹⁴

Alternatif Kompleman Yolu: Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu, plazmadaki C3 parçalanma aktivitesi ile meydana gelen, C3b ile olur.¹² Serumdaki C3b, C2'nin yapısal ve fonksiyonel analogu olan FaktörB ile birleşir. FaktörD'nin etkisiyle FaktörB'den ayrılan Bb ve Ba meydana gelir. Alternatif yolun C3 konvertazı olan, C3bBb meydana gelir. Bu properdin B ile stabilize edilir. C3'ü parçalayarak, C3b oluşumuna neden olur ki C3b kovalent olarak bağlanır, bunlara Bb'nin bağlanmasıyla C5 konvertaz meydana gelir.

Her 3 kompleman yolunda olduğu gibi, C5 konvertaz aracılığıyla C5 parçalanır. C6, C7, C8, C9'un katılımıyla, membran atak kompleksi meydana gelir. Hücrelerin lizisine neden olur. Fakat membran atak kompleksinin birçok nonlitik etkiside mevcuttur. Bunların en önemlisi, özellikle nöron ve böbrek hücrelerinde gözlenen, sinyal yollarının aktivasyonudur. SLE'da gözlenen geçici olan veya tedavi ile düzeltilen bazı organ disfonksiyonlarının, membran atak kompleksinin bu nonlitik etkilerine bağlı olabileceği saptanmıştır.¹⁴

Lektin yolu: Lektinler karbonhidrat bağlayan proteinlerdir.^{14,15} İnate immunité ve romatolojik hastalıklarda önemli rol oynarlar.¹⁴ Mannoze bağlayıcı lektin (MBL) hepatositler tarafından sentezlenen, karbonhidrat bağlayan bir proteindir. Patojenlerdeki tekrarlayan mannozlara veya diğer oligosakkaridlere bağlanır¹⁶ ve MBL multimerlerinde, konformasyonel değişiklikler meydana gelir.¹⁷ MBL, C1q homologudur; yani yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir.^{14,18,19,20} Fagositler, plateletler ve endotelial hücrelerde aynı reseptörleri paylaşırlar.

Lektin yolu, klasik kompleman yolu ile birçok ortak yön taşır. Bazı küçük farklılık mevcuttur. MBL, aktive yüzeylere, tekrarlayan oligosakkaridlere bağlandıktan sonra C3b ve membran atak kompleksi oluşumuna neden olur.

2.2.8. Sitokinler

Sitokin hücre anlamına gelen 'cyto' ve hormonlar anlamına gelen 'kinin' kelimelerinden oluşur. Sitokinler, antijen sunumu, immün sistem hücrelerinin farklılaşması, olgunlaşması, aktivasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, akut faz yanıtları gibi immün yanıtın ve inflamasyonun her safhasında, hücre

gelişmesinde ve farklılaşmasında, hücre ölümünde, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi birçok biyolojik olaylarda hücreler arasındaki ilişkileri düzenlemekle görevli solubl ekstraselüler proteinlerdir. Esas olarak Th hücreleri ve makrofajlar olmak üzere hem spesifik immün sistemin hem de doğal immün sistemin hücrelerince salgılanırlar. Sitokinler antijen spesifik olmadıkları halde yapımları ve salgılanmaları antijen uyarısına bağlıdır.

Solubl faktörlerin konak reaksiyonlarını etkileyebildiği ilk olarak 1944'de Menkin tarafından bildirilmiştir. İnflamatuvar eksudatlarda ateş oluşturan aktivite pyrexin olarak isimlendirilmiştir. 1953'de Bennett ve Beeson, şimdi IL-1 olarak bilinen endojen pirojeni tarif etmiştir. 1960'larda lenfositlerden salgılanan proteinlerin lökositlerin gelişmesini ve fonksiyonunu etkilediğinin saptanmasından sonra bu proteinler lenfokinler olarak isimlendirilmiştir. Ancak daha sonra diğer hücrelerden de salgılandıklarının keşfinden sonra sitokin olarak isimlendirilmişlerdir. 1979'da farklı lökosit toplulukları arasında iletişimi sağlayan proteinler olarak interlökin terimi kullanılmıştır.

Çok farklı hücrelerden kaynaklanmaları, çok farklı hücrelerde farklı etkiler oluşturmaları nedeniyle, hücre kaynaklarına göre veya fonksiyonlarına göre tüm sitokinleri içeren ideal bir sınıflama yapılamamıştır. Önceleri sitokinler hücre kaynaklarına göre sınıflandırılmıştır. Mononükleer hücrelerden kaynaklanana monokin, lenfositlerden kaynaklanana lenfokin adı verilmiştir. Farklı lökosit toplulukları arasında iletişim sinyalleri olarak iş görmeleri nedeniyle bir grup sitokinler interlökinler (IL) olarak isimlendirilmiştir. Bugün sayıları 35'e ulaşan sitokinlerden halen eski isimleri kullanılanlar bulunmaktadır(TNF, IFN).

İnflamasyonda lokal ve sistemik etkileri nedeniyle IL-1, IL-6, TNF ve kemokinler proinflamatuvar sitokinler olarak, lenfositlerin aktivasyonundaki ve farklılaşmasındaki rolleri nedeniyle IL-2, IL-4 immüno-regulator sitokinler olarak bilinmektedir. IL-10 ve TGF'nin antiinflamatuvar etkileri ön plandadır. IL-3, GM-CSF daha çok immatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasında rol oynarlar. Diğer bir sitokin ailesi olan kemokinler, hücre kemotaksisinde oynadıkları rolleri nedeniyle bu ismi almalarına karşın immün yanıtın birçok safhasında etkilidirler.

TNF, öncelikle mononükleer fagosit hücreler tarafından sentezlenir. Kan monositleri, pulmoner makrofajlar, Kupffer hücreleri, periton makrofajları, mast

hücreleri ve natural killer cell (NK) hücreleri, beyindeki astrosit ve mikrogliyal hücreler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, PNL ve T lenfositleri TNF- α üretebilir.²¹⁻²³

TNF-alfa geni insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir ve TNF-alfa molekülü 157 aminoasit içerir. Her hücre yüzeyinde sayıları 1000 ile 10.000 arasında değişen TNF reseptörleri bulunmaktadır. TNF reseptörü 80 kD ağırlığında bir glikoproteindir.

Daha önceleri kaşektin olarak adlandırılan TNF'nin biyolojik özellikleri ve sistemik etkileri büyük ölçüde IL-1'e benzemektedir. TNF'nin alfa ve beta olmak üzere iki yapısal formu mevcut olup TNF-alfa çoğunlukla monosit/makrofajlardan, TNF-beta ise çoğunlukla T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerden salgılanmaktadır. Bu iki form moleküler açıdan birbirlerine çok benzemekte ve benzer biyolojik özellikler göstermektedir.

TNF sentezinin kontrolü: Bloke edici siklooksijenaz ve histamin Tip-2 reseptörleri, endotoksin ile uyarılmış TNF sentezini arttırlar. Siklooksijenaz inhibitörleri ve histamin Tip-2 reseptör antagonistleri, histamin ve prostoglandin ile sağlanan sitokin sentezinin negatif sinyalini bloke etmektedirler. TNF'nin transkripsiyonu IL-4, IL-6, ve TGF- β ile baskılanmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasında, lipooksijenaz yolunu bloke eden ajanlar TNF sentezini azaltmaktadırlar.

IL-1 ilk kez 1940'lı yıllarda endojen pirojen olarak tanımlanmıştır.²⁴ Saflaştırılmış endojen pirojenin oldukça potent olduğu ve 25-50 ng/kg dozunda bile ateşe neden olduğu rapor edilmiştir.²⁵ Ayrıca bu maddenin plazma demir ve çinko düzeylerini azalttığı, nötrofiliye neden olduğu, koloni uyarıcı aktiviteyi başlattığı ve hepatik amiloid-A proteininin sentezini başlattığı saptanmıştır. Daha sonraları nitrojenlere karşı T lenfosit cevabını arttırdığı bulunmuş ve böylece endojen pirojen molekülünün bir "lenfosit aktive edici faktör" olduğu kabul edilmiştir. Makrofajlarda üretilen bu maddenin lenfositleri aktive edici bir faktör olarak rol oynaması bu maddeye "interlökin" denmesine neden olmuştur.

IL-1'in alfa ve beta olmak üzere iki şekli mevcuttur. IL-1 alfa fare IL-1 alfa fare makrofajından, IL-1 beta insan monositlerinden klonlanmıştır. IL-1 alfa ve

IL-1 beta genleri 2. kromozom üzerindedir. IL-1 alfa 271 aminoasit IL-1 beta 269 aminoasit içerir.

Sitokinler ile büyüme faktörleri ve hormonlar arasında, ekstraselüler sinyal proteinleri olmaları, reseptör yapılarında ve hücre içi sinyal ileti mekanizmalarında benzerliklere sahip olmaları gibi ortak özellikler vardır. Ancak devamlı üretilen hormonların aksine sitokinler bir uyarı sonrasında birkaç gün için üretilir ve sıkı bir şekilde regüle edilir.

İmmün sistemin hormonları diyebileceğimiz sitokinler hormonların aksine özelleşmiş hücrelerden değil farklı birçok hücreden yapılabilir. Yine hormonların aksine etkilerini genelde lokal olarak gösterirler. Eritropoetin ve makrofaj koloni uyarıcı faktör dışında kanda devamlı olarak bulunmazlar.

Sitokinler tek bir hücre tipinden ziyade farklı hedef hücrelerde farklı biyolojik etkiler oluşturabilirler. Başlangıçta T hücre büyüme faktörü olarak saptanan IL-2, B hücrelerinin ve NK hücrelerinin de gelişmesini ve farklılaşmasını etkiler. Sitokinler 'redundancy' adı verilen özellik sayesinde benzer bir fonksiyonu farklı sitokinlerle oluşturabilirler. Sitokinler sinerjik ve antagonistik etki gösterebilirler.

Sitokinler genellikle istirahat halinde hücrelerce değil, bir stimulusa yanıt olarak her nükleuslu hücre tarafından yapılır ve salgılanır. Genel olarak depolanmazlar. Uyarı sonucu geçici gen transkripsiyonu ile sitokinleri kodlayan kısa süreli transkriptler yapılır, sitokinler sentez edilir ve salgılanır. Sitokinlerin yapılıp salgılanmaları birkaç saat veya gün içinde sonlanır. Ancak hastalıklarda olduğu gibi stimulus devam ederse üretimleri de uzar.

Sitokinler salgılandıktan sonra etkilerini daha çok lokal olarak gösterirler. Sitokinlerin hedef hücresi, sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (otokrin etki), daha sıklıkla yanındaki hücre olabilir (parakrin etki) veya nadir olarak gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma geçen sitokin uzaktaki bir hedef hücreyi etkiler(endokrin etki).²⁶

Sitokin reseptörleri ve sinyal iletimi: Sitokinler etkilerini hedef hücredeki spesifik reseptörlere bağlanarak yaparlar. Sitokin reseptörleri çok yüksek affiniteli olduğundan, genellikle çok az miktardaki sitokin etkinin oluşması için yeterlidir. Ekstraselüler kısımlarında yapısal benzerliği olan sitokin reseptörleri

sitokin reseptör ailelerini oluşturur. Sitokin reseptörlerinin hücre yüzeyindeki varlığı, genellikle başka bir sitokin tarafından veya bu reseptöre bağlanacak sitokinin kendisi tarafından regüle edilir.

Tablo 1: Başlıca sitokinler ve görevleri

SITOKINLER		
IFN- α , β	Virüsler ile efekte hücreler	* Üretildiği hücre üzerinde etkisi yoktur, çevredeki hücreleri virüse karşı korumayı amaçlar, uyarır * NK hücrelerini aktive eder * Anviral etki, fagosit aktivasyonu artırır
IFN γ	CD4 (+) T (TH1) ve NK	* Miktofajları uyarır, fagosit aktivasyonu, class 1 ve 2 MHC antijenlerinin ekspresyonunu artırır * TH2 hücrelerini bloke eder. NK hücrelerini aktive eder * Makrofajların damar dışına çıkışı ve granülom oluşumunu uyarır * Histiyoitik dev hücre formasyonunu uyarır
IL-1	Monosit makrofaj	* Akut iltihabın her aşamasını uyarır (TNF-α ile birlikte) * Endotelde prokagülandır, adezyon moleküllerini artırır * Lanfositleri, sitokinleri uyarır. TNF-α ve IL-6 birlikte iltihabın sistemik etkisinden sorumludur * Kronik iltihapta fibroblastları uyatarak, kallojen sentezini artırır
IL-2	CD4 (+) T	* T hücre büyüme faktörüdür (otokrin etkisi vardır) * T ve B lenfositler üzerinde etkilidir. B hücre poliferasyonunu uyarır * NK hücrelerinin major uyarandır * Temel etkisi hücrel immünitenin uyarılmasıdır
IL-3	T lenfosit	* Kemik iliğinde myeloid ve eritroid farklılaşma ve üremeyi uyarır * Kemik iliği üzerine etkilidir. CSF olarak çalışır
IL-4	CD4 (+) T (TH2)	* TH2'leri uyarır. TH1'leri inhibe eder. Bu etki temelde kümöral immüniteyi uyarır * B lenfositleri uyatarak Ig üretimini artırır
IL-5	CD4 (+) T (TH2)	* Eozinofil kemotaksisi, eozinofil üretimi ve IgE sentezini uyarır

Tablo 2: Sitokinler ve görevleri

SITOKINLER		
IL-6	CD4 (+) T (TH2)	* TNF- α ve IL-1 ile birlikte iltihabın sistemik etkisinden sorumludur * B lenfositleri, Ig sentezini, akut faz protein sentezini uyarır
IL-7	Stromal hücreler	* Kemik iliğinde lenfositlerin (hem T hem B) üretimini uyarır * B hücre farklılaşmasını, T hücrelerinin büyümesini uyarır
IL-8	T ve makroforlar	* Nötrofil, bazofil ve T hücre kemotaksisi
IL-9	Lenfositler	* kemik iliğinde T hücre büyümesini uyarır
IL-10	CD4 (+) T (TH2)	* İmmünsüpresif etkilidir (özellikle T lenfositlere immünsüpresandır) * Hafif oranda B lenfositleri uyarır
IL-11	Stromal hücreler	* Kemik iliğinde trombosit üretimini uyarır
IL-12	Makrofajlar ve B hücreleri	* Th1 hücreleri ve NK hücrelerince IFN γ üretimini uyarır * Granülomlarda makrofajların kemotaksisini uyarır
IL-13	Lenfositler	* Lenfositlerin büyümesi ve IgE sentezini uyarır * Epitelyum hücrelerinden mukus üretimini artırır
IL-15	Makrofaj	* NK ve CD8 lenfosit proliferasyonu uyarır
TNF- α	Makrofajlar, T-B lenfositler	* IL-1 ile birlikte akut ve kronik iltihabın her basamağını uyarır, fibroblastlardan kallojen üretimini uyarır * TNF- α ve IL-6 ile iltihabın sistematik etkisinden sorumludur
TGF- β	T, B, makrofajlar	* İmmünsüpresif etkilidir (antisitokin) * Kronik iltihapta fibroblastları aktive ederek fibrozisi uyarır * Rejenerasyonu durdurur

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Aralık 2012 –Aralık 2013 tarihleri arasında hidrosefali etyolojisi nedeniyle ventriküloperitoneal şant ve eksternal ventriküler drenaj takılmış ve ventrikülit şüphesi olan olgular Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesinde çalışmaya alınmıştır. Ventrikülit şüphesi, klinik olarak ateş yada şuur bulanıklığı gibi shunt enfeksiyonu düşündüren semptomlarla acil servise başvuran hastalar ve eksternal ventriküler drenaj takibinde olan hasta grubunda düşünülmüştür. Şant enfeksiyon tanısı; öykü, fizik muayene bulguları ve intraventriküler elde olunan BOS bulguları, hücre sayısı ve tipi, protein ve glukoz seviyeleri, BOS kültürü ile konulmuştur.²⁷⁻²⁹

Çalışmaya toplam 34 hasta dahil edilmiş olup hasta (19) ve kontrol grubu (15) olarak ikiye ayrılmıştır. Hasta grubunu acil servise başvuran ve şant enfeksiyonu tespit edilen hastalar oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise BOS direk bakısında enfeksiyon lehine bulgu olmayan ve mikrobiyolojik kültüründe üreme olmayan hastalar oluşturmuştur. Kontrol grubundaki 6 hasta intrakranial kitle tanısı alan ve akut hidrosefali nedeniyle EVD takibine alınan, geri kalan 9 hasta ise shunt disfonksiyonu tanısı alan, BOS direk bakısında hücre olmayan ve BOS mikrobiyolojik kültüründe üremesi olmayan hastalardır. Hasta ve kontrol grubunda başvuru sonrası şant pompasından steril koşullarda 3cc BOS örneği alınıp direk bakı, BOS ta IL1 β ve TNF α , biyokimyasal değerlendirme için BOS ta glukoz, protein, kanda beyaz küre sayımı, nötrofil ve lenfosit yüzde dağılımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-Reaktif protein rutin değerlendirmeye alınmıştır. Ventrikülit tanısı klinik olarak shunt enfeksiyonu bulguları olan , BOS ta mikroskopik direk bakıda hücre görülen ve mikrobiyolojik kültürde üremesi olan hastalarda kabul edilmiştir.^{27,30} 11 hastada BOS kültüründe üreme olması sonucu ventrikülit tanısı koyulmuştur.

BOS örnekleri sitokin değerlendirmesi için örnek alımı sonrası 20dk içinde -80 santigrad derecede muhafaza edilmiş ve bir kerede toplu olarak çalışılmıştır. Microelisa Immunoassay yöntemi kullanılmış olup örnekler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında

alışılmıştır. Hasta grubu başvuru anında değerlendirilip BOS rnekleri ve serum plazma örnekleri alınmıştır. Hasta grubunu şant enfeksiyonu hastaları oluşturmuştur. Kontrol grubunu oluşturan hastalar iki grupta incelenmiş olup şant disfonksiyonu olan ve intrakranial kitleye bağlı akut hidrosetali gelişen ve ventrikül içine EVD katateri yerleştirilip BOS rneği alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik lmler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametreler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada kültürde üreme olan ve olmayan hastalar baz alınarak IL-1β, Sedimantasyon, CRP, Wbc için sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (zgllk) değerleri hesaplanarak ve ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek cut off değer belirlenmeye çalışıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde hidrocefali nedeniyle tedavi altına alınan 34 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu 34 hastalık grup kendi içinde beyin omurilik sıvısı enfekte olan ve enfekte olmayan olarak ikiye ayrılmıştır. BOS'u enfekte olan olgular hasta grubunu oluşturmuştur. BOS'u enfekte kabul edilmeyen olgular kontrol grubunu oluşturmuştur. Hasta grubu olarak 19 şant enfeksiyonu olan hasta çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubu olarak ise hidrosefalisi olan 15 hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubunda intrakranial kitle tanısı olan ve hidrocefali nedeniyle EVD takibine alınan 6 hasta (%40), ilaveten şant disfonksiyonu olan 9 hasta (%60) yer almıştır.

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu sayıları

	N
Hasta grubu	19
Kontrol grubu	15

Şant enfeksiyonu olan hastaların BOS kültür üremeleri değerlendirildiğinde 19 hastadan 11'nin BOS kültüründe üreme olmuştur (%57). Kültürde üremesi olan hastalarda 7 hastada *Staphilococcus epidermidis* (%63), 2 hastada *Klebsiella pneumonia* (%19), diğer hastalarda da *Candida albicans* (%9) ve *Psödomonas aeruginosa* (%9) üremiştir.

Tablo 4: Kültürde tespit edilen mikroorganizmaların yüzdelik dağılımı

	%	N
<i>Stafilococcus epidermidis</i>	%63	7
<i>Klebsiella pneumonia</i>	%19	2
<i>Candida albicans</i>	%9	1
<i>Psödomonas aeruginosa</i>	%9	1

Tablo 5: BOS da kültür üremesi olan hasta grubunda patojene göre sitokin, protein ve ilk direk bakı değerlendirilmesi

	Patojen adı	IL-1 β (pg/ml)	TNF α (pg/ml)	BOS protein (mg/dl)	İlk direk bakı
Örnek 2	<i>Staf.epidermidis</i>	6.2	1.1	121	100pmnl/mm ³
Örnek 6	<i>Staf.epidermidis</i>	59.6	1.0	200	60pmnl/ mm ³
Örnek 7	<i>Staf.epidermidis</i>	43.7	0.8	1747	180pmnl/ mm ³
Örnek 8	<i>Staf.epidermidis</i>	4,3	0,9	194	80pmnl/ mm ³
Örnek 9	<i>Staf.epidermidis</i>	76.1	1.2	90	300pmnl/ mm ³
Örnek 12	<i>Staf.epidermidis</i>	8.1	0.7	115	80 pmnl/ mm ³
Örnek 17	<i>Staf.epidermidis</i>	12.0	1.0	140	100pmnl/ mm ³
Örnek 13	<i>Klebsiella pneumonia</i>	9.1	0.8	60	80pmnl/ mm ³
Örnek 18	<i>Klebsiella pneumonia</i>	14.4	1.9	125	160pmnl/ mm ³
Örnek 11	<i>Psödomonas aeruginosa</i>	14,8	1.0	143	80pmnl/ mm ³
Örnek 1	<i>Candida albicans</i>	2.6	1.0	81	100pmnl/ mm ³

*PMNL: polimorfonükleer lökosit

En yüksek IL1 β değeri kültüründe *Stafilococcus epidermidis* üremesi olan, parankimal multipl pyojenik enfeksiyon odakları içeren ve BOS direk bakısında 300 PMNL/mm³ görülen bir hastada tespit edilmiştir. Bu hasta şant enfeksiyonu tanısı almış olup, uzun süren çoklu antibiyotik tedavisi almıştır.

Tablo:6 Değişkenlerin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

	BOS kültüründe üreme (-) (n=8)	BOS kültüründe üreme (+) (n=11)	Kontrol (n=15)	
	Med(Min-Max)	Med(Min-Max)	Med(Min-Max)	p
IL1-Beta	3,2(0,7-12,9)pg/ml	12,0(2,6-76,1)pg/ml	0,0(0,0-6,5)pg/ml	0,0001
TNF-alfa	1,2(0,8-1,5)pg/ml	1,0(0,7-1,9)pg/ml	0,8(0,5-1,4)pg/ml	0,134
ESR	21(18-40)mm/h	28(19-40)mm/h	14(4-50)mm/h	0,011
CRP	1,1(0,9-1,8)mg/l	1,9(1,0-5,2)mg/l	0,6(0,3-12,9)mg/l	0,001
WBC	12000(2600-13600)/mm	14600(10500-24700)/mm	7500(2740-12000)/mm	0,0001
NE %	62(26-78)	65(33-80)	61(17-91)	0,606
LY %	26(11-65)	24(9-50)	13(2-77)	0,115
BOS Protein	73(49-578)mg/dl	125(60-1747)mg/dl	35(9-73)mg/dl	0,0001
BOS Glukoz	39(12-50)mg/dl	35(3-70)mg/dl	64(26-83)mg/dl	0,0001
Direk Bakı	35(20-180)/mm ³	100(60-300)/mm ³	-	0,0001

*ESR: eritrosit sedimentasyon hızı

Şant enfeksiyonu kabul edilen hastaların IL1 β medyan değeri kültür üremesi olmayan hastalarda 3,2pg/ml , kültürde üremesi olan ventrikülit kabul edilen hastalarda 12,0pg/ml kontrol grubunun ise 0pg/ml olarak bulunmuştur. P değeri 0.0001 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

TNF α 'nın şant enfeksiyonu kabul edilen ve üremesi olmayan hastalarda medyan değeri 1,2pg/ml, üremesi olan ventrikülit kabul edilen hastalarda 1,0pg/ml, kontrol grubunda ise 0.8pg/ml olarak tespit edilmiştir. P değeri 0,134 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Eritrosit sedimentasyon hızı, şant enfeksiyonu kabul edilip kültüründe üremesi olanlarda(ventrikülit), olmayanlara göre kıyasla daha yüksek bulunmuştur, medyan değerleri; üremesi olmayanlarda 21mm/h, üremesi olanlarda 28mm/h, kontrol grubunda 14mm/h olarak bulunmuştur. P değeri 0.011 olup anlamlıdır.

CRP hasta grubunda BOS kültüründe üremesi olmayanlarda 1.1mg/l, üremesi olanlarda 1.9mg/l, kontrol grubunda ise 0.6mg/l olarak tespit edilmiştir. P değeri 0,001 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yine çalışmamızda WBC hasta grubunda BOS kültüründe üremesi olmayanlarda medyan değeri 12.000/mm³, BOS kültüründe üremesi olanlarda 14.600/mm³, kontrol grubunda ise 7500/mm³ olarak bulunmuştur. P değeri 0,0001 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

BOS biyokimyasal değerlendirmesinde protein medyan değerleri hasta grubunda kültüründe üremesi olmayanlarda 73mg/dl, kültüründe üremesi olanlarda 125mg/dl, kontrol grubunda ise 35mg/dl olarak bulunmuştur. P değeri 0,0001 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

BOS' da glukoz incelemesinde üreme olmayan grupta 39mg/dl, üreme olanlarda 35mg/dl, kontrol grubunda ise medyan değer 64mg/dl olarak bulunmuştur. Şant enfeksiyonu kabul edilen hastalarda BOS glukoz değerinin arttığı görülmüştür.

BOS ilk direk bakı incelemesinde şant enfeksiyonu kabul edilip üremesi olmayan grupta 35 PMNL/mm³, kültürde üremesi olanlarda 100 PMNL/mm³ görülmüştür. Kontrol grubunda BOS'ta hücre görülmemiştir. P değeri 0.0001 olup istatistiki olarak anlamlıdır.

Tablo 7: Şant enfeksiyonu olduğu kabul edilen hasta grubunda kültürde üreme durumuna göre değişkenlerin dağılımı

	Yok			Var	
	n	Med(Min-Max)	n	Med(Min-Max)	P
YAŞ	8	1 (0-71)	11	2(0-38)	0,968
IL1BETA (pg/ml)	8	3,1(0,7-12,9)	11	12(2,6-76,1)	0,009
TNFALFA (pg/ml)	8	1,2(0,8-1,5)	11	1(0,7-1,9)	0,310
ESR (mm/h)	8	21,5(18-40)	11	28(19-40)	0,062
CRP (mg/l)	8	1,1(0,9-1,8)	11	1,9(1-5,2)	0,004
WBC /mm ³	8	12000(2600-13600)	11	14600(10500-24700)	0,009
NE (%)	8	62(26-78)	11	65(33-80)	0,351
LY (%)	8	26(11-65)	11	24(9-50)	0,600
BOS PROTEİN (mg/dl)	8	73(49-578)	11	125(60-1747)	0,177
BOS GLUKOZ (mg/dl)	8	39(12-50)	11	35(3-70)	0,968
İLK DİREK BAKI /mm ³	8	35(20-180)	11	100(60-300)	0,020

Sadece hasta grubu (şant enfeksiyonu kabul edilen) içinde kültürde üreme durumuna göre değerlendirildiğinde IL1 β , kültürde üremesi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (p: 0.009).

Bu grup içerisinde TNF α değerleri istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0.31).

CRP ve WBC kültür üremesi olan grupta anlamlı olarak artmıştır (p:0.004, 0.009).

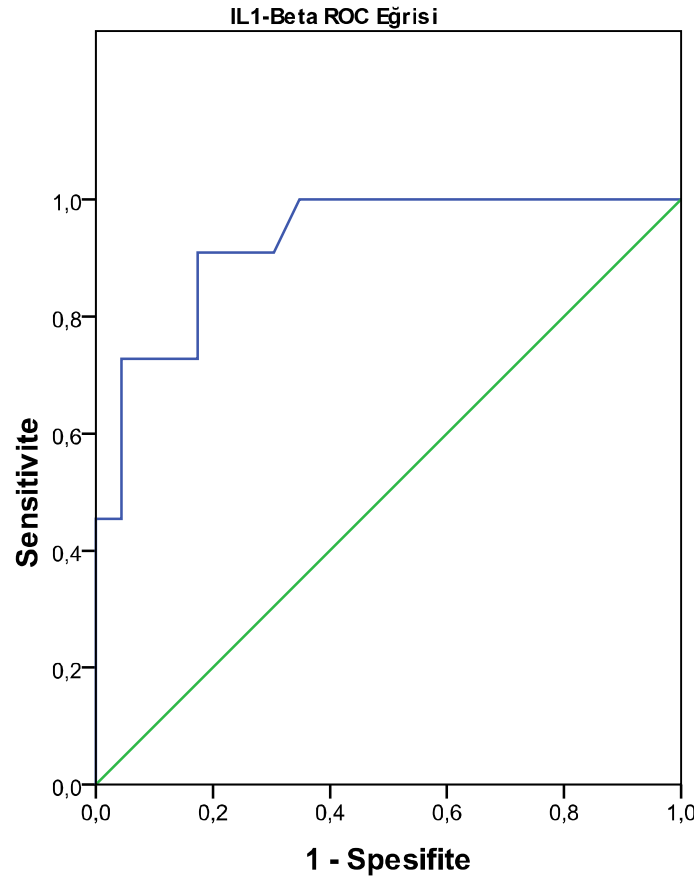
Mikroskopik ilk direk bakı inceleme sonucunda ventrikülit düşünülen kültür üremesi olan hastaların BOS ta görülen lökosit sayısında üreme olmayan gruba göre belirgin artış olup p değeri 0,02, anlamlı bulunmuştur.

Periferik kandaki nötrofil yüzde dağılım ölçümlerine göre değerlendirildiğinde ventrikülit kabul edilen hastalarda, üreme olmayan hastalara göre nötrofil değerleri yüksek bulunmuştur.

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubu sitokin değerlerinin etyolojiye yönelik dağılımı

		IL1β (pg/ml)	TNFα (pg/ml)	BOS protein(mg/dl)
BOS kültüründe üreme (-)	N	8	8	8
	Med (Min-Max)	3,2 (0,7-12,9)	1,2 (0,8-1,5)	73,0 (49-578)
BOS kültüründe üreme (+) (Ventrikülit)	N	11	11	11
	Med (Min-Max)	12,0 (2,6-76,1)	1,0 (0,7-1,9)	125,0 (60-1747)
Kontrol grubu- (şant disfonksiyonu hastaları)	N	9	9	9
	Med (Min-Max)	0,0 (0,0-6,5)	0,8 (0,5-14)	35,0 (14-58)
Kontrol-(tümör)	N	6	6	6
	Med (Min-Max)	1,8 (0,0-3,2)	1,0 (0,7-1,3)	34,0 (9-73)

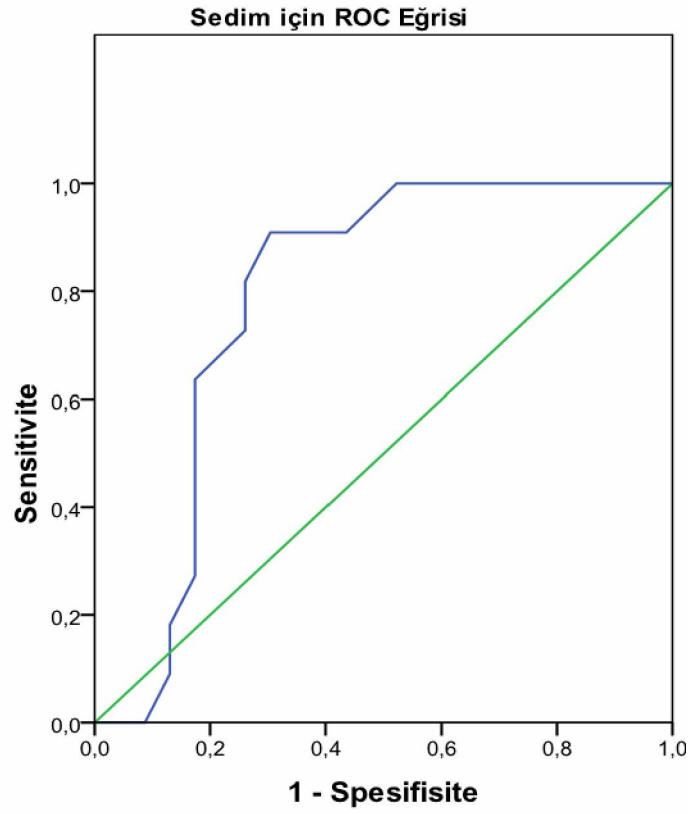
Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarını etyolojiye yönelik olarak inceledik. Ventrikülit kabul edilen VP şanlı hastalarda IL-1 β medyan değeri 12pg/ml iken kontrol grubu içindeki şant disfonksiyonu olan hastalarda medyan değer 0 bulundu. Yine ventrikülitli hastalarda TNF α medyan değeri 1.0pg/ml, kontrol grubu içinde şant disfonksiyonu olan hastalarda 0.8pg/ml olarak bulundu. Ventrikülitli hastalarda sitokin değerlerinin kontrol gruplarına göre arttığı gözlenmiş, örnek grupları küçük olduğu için güvenilir p değerleri elde edilememiştir.



Şekil 1. ROC eğrisi

AUC (ROC altında kalan alan) = 0,927, IL-1 β için cut off 4pg/ml Sen: % 90,9 Spe: % 82,6 p=0.0001

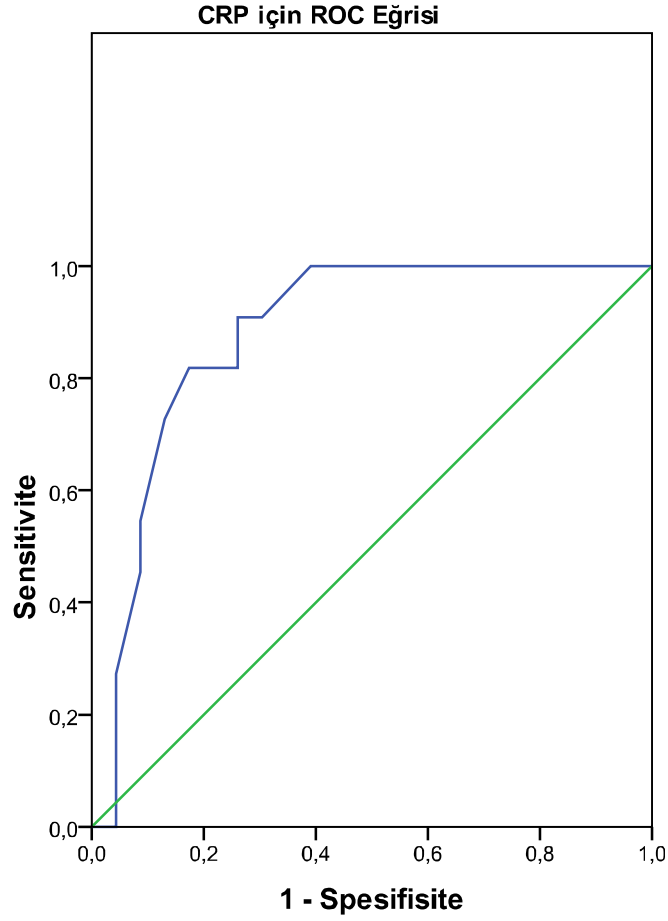
Çalışmamızda kültürde üreme varlığına göre IL-1 β değerine göre bir cut off (kesim değeri) değer belirlemeye çalıştık. Yapılan ROC analizi sonucuna göre ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.927 olarak bulunmuştur. Yani elde edilen cut off değeri %92.7 oranında doğru sonuç vermektedir. IL-1 β değeri için elde edilen kesim değeri 4.0pg/ml olarak elde edilmiştir. IL-1 β 4pg/ml üstünde ise % 90.9 sensitivite, % 82.6 spesifite (p=0.0001) ile hastanın kültüründe üreme olasılığı % 92.7 dir.



Şekil 2. Sedimentasyon için ROC eğrisi

AUC (ROC altında kalan alan) = 0,789, sedim için cut off 23,5 mm/h, Sen: %81.8 Spe: %73.9
p=0.007

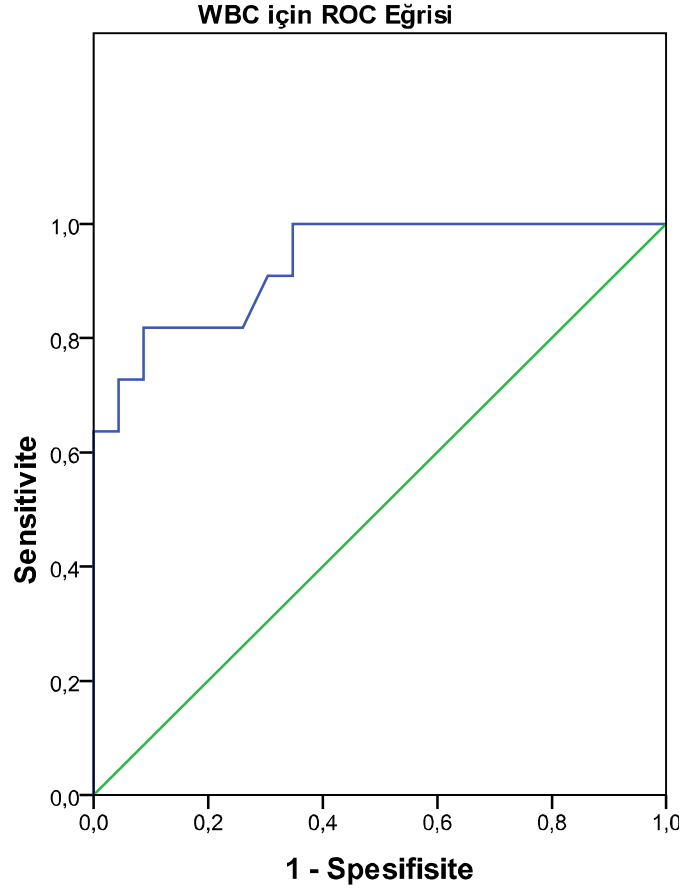
Çalışmamızda kültürde üreme varlığına göre sedimentasyon için kesim değeri elde etmeye çalıştık. Yapılan ROC analizi sonucunda ROC eğrisi altında kalan alan 0.789 olarak bulunmuştur. Yani elde edilen kesim değeri %78.9 oranında doğru sonuç verecektir. Sedimentasyon için kesim değeri 23.5mm/h olarak bulunmuştur. Sedimentasyon 23.5 mm/h üstünde ise %81.8 sensitivite ve %73.9 spesifite(p: 0.007) ile hastanın kültüründe üreme olasılığı % 78.9'dur.



Şekil 3. CRP için ROC Eğrisi

AUC (ROC altında kalan alan) = 0,879, CRP için cut off 1.6mg/l Sen: %81.8 Spe: % 82.6
p=0.0001

Çalışmamızda CRP için kesim değeri 1.6 mg/l olarak bulundu. ROC eğrisi altında kalan alan 0.879 olarak bulundu. CRP eğer 1.6 mg/l üzerinde ise %81.8 sensitivite ve %82.6 spesifite (p: 0.0001) ile %87.9 oranında kültürde üreme tespit edilecektir.



Şekil 4. WBC için ROC eğrisi

AUC (ROC altında kalan alan) = 0.931, WBC için cut off 12350 Sen: %81.8 Spe: % 87.0
 $p=0.0001$

Aynı ROC eğrisi çalışması serumda WBC içinde yapıldı. Kesim değeri WBC için $12.350/\text{mm}^3$ olarak bulundu. %81.8 sensitivite ve %87 spesifite ile $12.350/\text{mm}^3$ üzerindeki WBC değerinde kültür üremesi olma ihtimali %93.1'dir.

5. TARTIŞMA

Hidrosefali tedavisinde kullanılan şant sistemleri intrakranial basıncı düşürmede en etkin yöntemlerden biri olup nöroşirurji pratiğinde sıkça uygulanmaktadır. Cerrahi işlemin beraberinde getirdiği risklerle beraber yabancı bir cismin vücuda yerleştirilmesi de kendine özgü komplikasyonları beraberinde getirmektedir.³¹ Şantın mekanik disfonksiyonu ve enfeksiyon, en önemli şant komplikasyonlarından olup beraberinde mortalite ve morbidite riskini arttırmakta ve tedavi maliyetlerini yükseltmektedir.³²⁻³⁴

Şant enfeksiyonları, şant sisteminin kolonizasyonunu ve beyin omurilik sıvısının enfeksiyonunu içeren enfeksiyonlardır. Hemen her zaman mekanik olarak şant disfonksiyonuna neden olurlar. Şant enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu cerrahi sonrası ilk 6 ay içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonlardır.³⁵ Şant enfeksiyon riskini artıran faktörler şunlardır;

1) Yaş; yenidoğanlarda ve çok küçük çocuklarda immün sistem yetersiz gelişimine bağlı olarak şant enfeksiyonu riski artmıştır. Yapılan bir kohort çalışmasında 6 aylıktan daha küçük çocuklarda %19'a varan şant enfeksiyonu sıklığı saptanmıştır.³⁶

2) Etyolojik nedenler; Literatürde spinal disrafizm gibi patolojilerde enfeksiyon riskinin belirgin derecede arttığını destekler yayınlar mevcuttur. Miyelomeningosel ve posthemoraji sonrası ortaya çıkan hidrosefalide enfeksiyon görülme oranı %20 ye kadar çıkmaktadır.³⁵

3) Cilt bütünlüğünü bozan durumlar

4) Tekrarlayan şant operasyonları

5) Şant tipi; Ventriküloatrial şantın ventriküloperitoneal şantlara kıyasla daha fazla enfeksiyon riski taşıdığı ileri sürülmektedir.

6) Sistemik enfeksiyonun eşlik etmesi; Şant enfeksiyon riskini belirgin artırır.

7) Operasyon süresi

8) Cerrahi tecrübe

9) Operasyon odasında fazla kişi bulunması

Şant enfeksiyonları internal ve eksternal olarak sınıflandırılabilir. Şant kataterinin rezervuarı, valfi veya lümeninin enfeksiyonu internal enfeksiyon olarak tanımlanır ve ventrikülide yol açması sebebiyle morbidite ve mortalitesi yüksektir.

Eksternal enfeksiyon tanımı şant lümeni dışında lümenin geçtiği subkutanöz trase boyunca gelişen enfeksiyonlar için kullanılmaktadır. Yara yerinden başlayan selülide bağlı olarak sık görülür. Şant enfeksiyonları şant uygulamasını takip eden ilk iki ayda sık olarak gözlenirken, bir yıldan sonra görülmeleri nadirdir. Şant enfeksiyonlarının %69'u şant takılmasını takip eden ilk ayda, %86'sı ise ilk 6 ayda görülür.³¹ Tipik olarak izole edilen mikroorganizmalar cilt florasında bulunan mikroorganizmalardır. Bu nedenle enfeksiyonların önlenmesinde kritik olan periyod cerrahi sırasındaki implantasyondur.³⁷

Yenidoğan döneminde özellikle gram negatif mikroorganizmalar enfeksiyon etkenidir. Bunun nedeni bu dönemde immün sistemin iyi gelişmemiş olması, kompleman sisteminin zayıf olmasıdır. Renier ve arkadaşları yüksek şant enfeksiyonu oranını IgG düşüklüğüne bağlamıştır.³¹ Prematürelerde immün sistem daha yetersizdir çünkü aktif plasental IgG geçişi 32. haftadan sonra başlamaktadır. Aynı zamanda ciltte patojen mikroorganizmaların kolonizasyonu bir başka nedendir. Gram negatif mikroorganizmalara bağlı şant enfeksiyonlarında mortalite de diğerlerine göre daha yüksektir. Pediatrik popülasyonda şant enfeksiyonlarında genel olarak düşük patojenite özelliğine sahip Gram pozitif mikroorganizmalar görülür.^{31,38} *S.epidermidis* pozitif olan kültürler içerisinde % 40 oranında görülürken, ikinci sırayı % 20 ile *S.aureus* alır. Kültürlerde daha azalan sıklıkta *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *H.influenza*, *Propionobacter*, *Candida* görülmektedir. %20 oranında da multiple bakteri izole edilebilir.^{31,37,38} Şant enfeksiyonlarında karşımıza çıkan anaerob bakteriler, kateterin yerleştirilmesi sürecinde cerrahi yara yerinde kolonize olurlar. Erken şant enfeksiyonlarında distal ucun barsakları erozyona uğratması ile gram negatif etkenlerin ön plana çıktığı görülmektedir. Literatürde şant enfeksiyonlarından sorumlu mikroorganizmalar deri florasında bulunan stafilokoklar olarak bildirilmektedir.^{39,40,41,42,30,43,44}

Choux ve arkadaşlarının⁴¹ çalışmasında şant enfeksiyonlarında *S.epidermidis* %44, *S.aureus* %23, daha az olarak da *Enterobacter*, *S.hemoliticus*, *Acinobacter*, *P.aeruginosa* ve *C.albicans* enfeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir. Kulkarni ve arkadaşlarının⁴² serilerinde ise kültürde üretilen mikroorganizmaların 48,4'ü *S.aureus*, %38,7'si negatif *stafilokoklar* olarak bilinmektedir.

Çalışmamızda şant enfeksiyonu kabul edilen 19 hastanın 11'de BOS kültüründe üreme oldu (%57). Kültürde üremesi olan 7 hastada *Staphilococcus epidermidis* (%63), 2 hastada *Klebsiella pneumonia* (%19), diğer hastalarda da *Candida albicans* (%9) ve *Psödomonas aeruginosa* (%9) üremiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda tespit edilen patojen mikroorganizmalar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Şant enfeksiyonlarının patogeneğinde başlıca şu üç temel mekanizma vardır;

1) Kolonizasyon; genellikle operasyon esnasında mikroorganizmanın kateterin yerleştirilmesi sürecinde kolonize olması ile gerçekleşir. Normal durumlarda vücuda yerleştirilen biyomaddeler hemen serum ve ekstraselüler matriks proteinleri ile kaplanır. Bu, yüzey doku adhezyonu için uygun reseptör alanları içerirken aynı zamanda bakterilerin yerleşmesi için de uygun bir alandır. Sonuçta bu yüzeyde yer kapabilmek için bir yarış başlar ve konak hücreleri yerleşirse enfeksiyon meydana gelmez. Eğer bakteri yerleşirse çeşitli spesifik adhezinler ile sıkıca bağlanır ve şant yüzeyinde biyofilm tabakası oluşturur. Bu biyofilm tabakada bakteriyi savunma sisteminden korur. Bu özellik en sık *Staf. Epidermidis* ve *Staf.Aureus* da görülür.³¹

2)Hematojen yolla; Özellikle vasküler şantta söz konusudur. Nulsen ve Becker yaptığı çalışmada bunu savunmuşlardır.³¹

3)Şantın kontamine distal ucundan (barsak ucu) etkenin retrograd olarak ilerlemesi ile şant enfeksiyonu ortaya çıkabilir. Barsak perforasyonu olmadan bakterinin barsak duvarını geçerek distal kateteri enfekte etmesi sonucu oluşur ve gram negatif mikroorganizmalar ön plandadır.^{30,43,45}

4) İnsizyon yerinde açılma veya ciltte ülserasyon gelişmesiyle olur.

Pediyatrik ŧant enfeksiyonları ile ilgili çok değişik klinik bulgular mevcuttur. Bu bulgular, enfeksiyonun lokalizasyonuna ve etken mikroorganizmanın türüne bağlı olabilir. Düşük virulans özelliğine sahip mikroorganizmaların neden olduğu ŧant enfeksiyonları sıklıkla ŧant disfonksiyonu semptomlarına benzer klinik tablo ile prezante olurlar. Huzursuzluk, halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık, ense sertliği en sık karşılaşılan klinik semptom ve bulguları oluşturmaktadır. Ateş bir başka önemli bulgu olup yokluğu ŧant enfeksiyonunu ekarte ettirmez. Karın ağrısı olan hastalarda peritonit ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bazen batın içi abselerle de birlikte ŧant enfeksiyonları görülebilir. Kranial bölgede yada batın insizyonu üzerindeki kızarıklıklarda selülit sonrası ŧant enfeksiyonu geliştiği bilinmektedir. Klinik bulgular yaşla beraber değişkenlik gösterebilir. Süt ocuklarında artan huzursuzluk ŧant enfeksiyonunun habercisi olabilir. Nöbet, görme bozuklukları, yukarı bakış paralizi fontanel kabarıklığı da diğer önemli bulgulardır.

Klinik bulgular mikroorganizma virulansına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. rnek olarak Enterekokların neden olduğu ŧant enfeksiyonları ciddi karın ağrısı veya sepsis ile prezante olabilirler. *Stafilococcus Epidermidis* gibi cilt florası yesi olan ve düşük virulans gösteren mikroorganizmaların neden olduğu tablo daha sessiz bir enfeksiyon tablosudur. Ventrikülo-Vasküler ŧantlı hastalar, subakut bakteriyel endokardit yada immün kompleks nefriti olan glomerulonefrit benzeri tablo oluşturan ŧant nefriti ile hastaneye başvurabilir. şuur düzeyinde gerileme ile gelen ŧantlı hastalarda ŧant disfonksiyonunun yanı sıra ŧant enfeksiyonu da dşnlmelidir. Meningeal irritasyon bulgularının bulunmaması ŧant enfeksiyonunu ekarte ettirmezken, meningeal irritasyon bulguları ortaya çıktığında enfeksiyon ciddi boyutlara ulaşmıştır.

Görüntüleme yöntemleri ŧant enfeksiyonu tanısında indirek rol oynar. Direk grafilere öncelikle ŧant sisteminin bütünlüğü değerlendirilir. Çok nadir görülen bir bulgu olan periton kavitesinde hava görülmesi spesifik bir ŧant enfeksiyonu bulgusudur.

Fontaneli açık bir hastada yapılacak kranial USG , BBT, MR ile kolayca ventriküler sistemdeki genişleme tespit edilebilir.

Multikompartman hidrosefali, ağır ventrikülit gibi komplike olgularda tedaviyi şekillendirmesi açısından iv kontrastlı BT ve MR uygulamaları yapıp kistik boşluklar ve ventrikül epandim boyanması tespit edilebilir. Özellikle ventrikülit olgularında kontrast madde enjeksiyonu sonrası BT ya da MR da epandim dokusunun yoğun kontrast tutması tipik bir bulgudur.

Peritoneal enfeksiyonlar sıklıkla şant kataterinin batına açıldığı uçta loküle sıvı birikimi yada psödokist oluşumu ile karakterizedirler. Batın BT veya USG yardımı ile kolaylıkla tanısı koyulabilir.³⁶

Şant cerrahisinin önemli bir komplikasyonu olan şant enfeksiyonunda tanıya gitmede veya enfeksiyon tanısını ekarte etmede en önemli argümanlardan biride klinik şüphedir. Şant cihazının hemen üzerindeki ciltteki kızarıklık ve/veya cilt nekrozuna bağlı olarak şant cihazı açığa çıkmış vaziyette ise şant enfeksiyonu var olarak kabul edilir. Ciltteki ülsere bölgeden alınacak kültürler tanıda yardımcı olabilir.

Hemen her zaman şant enfeksiyonu tanısı koyarken BOS örneği almak gerekir. Şant cihazının kranial rezervuarından yapılacak ponksiyonla örnekleme yapılabilir. Şantın proksimal katater kısmındaki tıkanıklık nedeni ile bu yolla BOS örneği elde edilemezse artmış kafa içi basınç bulgularının olmaması kaidesiyle lomber ponksiyonla 2ml kadar BOS örneği alınabilir. Ancak lomber ponksiyon sonucunda BOS da enfeksiyon bulgusuna rastlanılmaması şant enfeksiyonu varlığını kesin olarak ekarte ettirmez. Artmış kafa içi basınç bulguları varsa şant çıkarılıp intraoperatif BOS örnekleme yapılmalıdır.

Alınan BOS örneğinde glukoz, protein, hücre sayımı ve mutlaka kültür değerlendirmesi yapılmalıdır. Düşük glukoz, yüksek protein seviyeleri ve çok sayıda parçalı hücre görülmesi genellikle tipiktir. Şant enfeksiyonları için BOS'da milimetreküpte 100'den fazla beyaz küre görülmesi anlamlıdır.¹ Bakteriyel enfeksiyonlarda BOS'da glukoz düşerken, protein artışı görülür, ancak spesifik değildir. BOS kültürünün sensitivitesi ve spesifik değeri daha yüksektir.^{29,30,46}

Enfeksiyon varlığında BOS kültürleri genellikle pozitif olup negatif olması enfeksiyonun olmadığı anlamına gelmez. İnfeksiyon yeri kateterin distali ile sınırlı değilse rezervuardan alınan BOS kültürü %95 olasılıkla pozitif sonuç

vermektedir. Lomber ponksiyon ile elde edilen BOS kültürü direk olarak ventrikül içinden alınmadığı için ancak %25 olasılıkla pozitif sonuç vermekte olup herniasyon riski taşır.^{47,48}

Düşük virulanslı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon tablolarında BOS kültüründe üreme olmayabilir ve hasta tekrarlayan şant disfonksiyonları nedeniyle hastaneye başvurabilir. En çok tanıda zorlanılan veya geç kalınanlarda bu grup hastalardır.

Şant enfeksiyonları sıklıkla stafilokokların etken olduğu ve yüksek inflamatuvar cevap oluşturmayan bir enfeksiyondur. Klimo P Jr ve ark. yaptığı çalışmada olgu başına düşen sağlık sistemine getirdiği maliyet 50.000 USD kadardır.⁴⁹

Bu yüksek maliyetli enfeksiyonların tedavisine zaman kaybetmeden başlamak ve komorbidite ve mortalitesini azaltmak önemli hedeflerden biridir. İntravenöz antibiyotik uygulamasıyla yüksek oranda bakteriyolojik temizlenme ve BOS taki pleositozda azalma saptanır. Tedavide şant parçalarının çıkartılıp eksternal ventriküler drenaj ya da rezervuar takılması, uygun antibiyotik tedavisi sonrası yeniden şant takılması seçeneklerden birini oluşturur. Farklı çalışmalarda şant parçaları çıkartıldıktan sonra aralıklı ponksiyonlarla BOS drenajı sağlanması ve uygun antibiyotik tedavisi sonrası yeniden şant takılmasının en uygun tedavi şekli olduğu bildirilmiştir. Şant elemanlarının çıkarılmadığı olgularda tedavide başarı şansı %30' lara kadar düşmektedir.

Tedavide ardışık olarak alınan BOS kültür sonuçlarının negatif olması beklenmeli ve son negatif kültür sonucunun üzerinden 48 saat geçene kadar yeni şant yerleştirilmemelidir. En az 10-14 gün antibiyotik tedavisi verilmeli ve negatif kültür sonuçları beklenmelidir. Yapılan çalışmalarda bu sürenin farklı merkezlerde 4-47 gün arası değiştiği bilinmektedir.

BOS kültür sonuçları antibiyotik seçiminin temelini oluşturmaktadır. *Staf Epidermidis* ve *Staf Aureus* gibi enfeksiyon ajanlarına karşı başlangıç olarak vancomisin ve daha sonrada tedaviye ek olarak rifampin kullanılabilir. Kültür sonuçları ve antibiyogram sonuçları takip edilerek bakteri duyarlılığına göre tedavi yönlendirilir.

Şant enfeksiyonlarına komplikasyonlar eşlik edebilir. Şant enfeksiyonlarının komplikasyonlarından biri nadir görülen beyin absesidir. Beyin absesi önce serebrit şeklinde başlayarak daha sonra etrafı kapsülle çevrili pürülan madde birikimi şeklinde ortaya çıkan enfektif kitlelerdir. Sıklıkla şant traktı boyunca asendan yolla mikroorganizmanın beyne ulaşmasıyla olur. Beyin abseleri dirençli enfeksiyonlar olup uzun süre antibiyoterapi ve cerrahi müdahale gerektirir.

Şant enfeksiyonları ile beraber görülen ventrikülit ve menenjit tablosu sıklıkla uzun süren bir tedavi gerektirir. Ventrikülit; direk olarak ventrikül içerisinden alınan BOS da lökosit veya lenfosit görülmesi ile tanı koyulan bir enfeksiyondur. Literatürde farklı tanımlamalar bildirilmiş olmakla birlikte tanısında en sık kullanılan yöntem BOS kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesidir.¹

Dirençli ve tekrarlayan ventrikülit enfeksiyonlarında antibiyotiklerin intratekal veya intraventriküler olarak uygulanması ventriküler sistemdeki antibiyotik seviyesini yükseltip tedavi etkinliğini arttırmaktadır.³⁵ Ventrikülit gelişimi sonrası komorbidite ve mortalite belirgin olarak artmaktadır.⁵⁰

Özellikle çoklu ilaca dirençli gram negatif mikroorganizmaların oluşturduğu ventrikülit tablolarında BOS'a sistemik olarak geçebilecek antibiyotik sayısı limitli olduğundan intraventriküler tedavi önemli bir yer kazanmaktadır. Wang ve ark. yaptığı çalışmada postnöroşirurjikal girişim sonrası gram negatif mikroorganizmaların oluşturduğu ventrikülit tablosunda intraventriküler olarak colistin, amikasin, gentamisin vererek %73.3 oranında kür sağlamışlardır.⁵¹

Şant enfeksiyonları uzun süre antibiyoterapi alımı ve hastanede uzun yatış dönemi gerektiren enfeksiyonlardır. Enfeksiyonun tanısı ne kadar erken koyulabilirse tedavi süreside aynı oranda kısalmaktadır. İstenmeyen uzun dönem sonuçları olan entellektüel kapasitede azalma önlenabilir ve maliyet de azaltılabilir. Renier ve ark. şant enfeksiyonu geçiren çocukların IQ düzeyinde enfeksiyon geçirmeyenlere kıyasla düşüş olduğunu bildirmiştir.⁵² Bu nedenle enfeksiyon tedavisine zaman kaybetmeden başlamak büyük önem arz etmektedir.

Özellikle uzun süreli rezervuar takılı olup BOS bulguları düzelmeyen olgularda rezervuarın mikroorganizmalar tarafından kolonize edildiği düşünülmektedir. Bu olgularda rezervuarın çıkarılması ve yerine yeni bir rezervuarın takılması gerekmektedir. Tedaviye yeniden başlanması gerekmekte bununla beraber uzun yatışa ve uzun süre antibiyotik alımına bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda ventrikülit tanısını erkenden koyabilmek için birçok parametre değerlendirildi. Rutin olarak bakılan BOS protein ve glukoz değerleri şant enfeksiyonu kabul edilen hastalarda literatür ile uyumlu olarak yüksek bulundu.³⁶ Yine enfeksiyon belirteçleri olan sedimantasyon ve CRP değerlerine kanda bakıldı. Şant enfeksiyonu kabul edilen hasta grubunda sedimantasyon ve CRP kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p: 0.011, 0.01). Kültürde üremesi olan 'ventrikülit' kabul edilen hastalarda sedimantasyon ve CRP değerleri, kültürde üremesi olmayan şant enfeksiyonu kabul edilen hastalara göre daha yüksek bulundu. CRP 0.04 p değeriyle istatistiki olarak anlamlı bulunurken sedimantasyon anlamlı bulunmadı. Ancak CRP ve sedimantasyon parametreleri vücuttaki herhangi bir inflamasyon durumunda yükselebileceğinden şant enfeksiyonlarında tek başlarına tanısal olarak kullanılmak için uygun değildir. Özellikle çocukların sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği düşünülürse bu enfeksiyon parametrelerinin yüksek olması bize her zaman yol göstermez.

Biz bu çalışmamızda şant enfeksiyonu tanısında gecikmemek, bir an önce tedaviye başlamak ve gelişebilecek enfeksiyonun biraz önce bahsettiğim kötü sonuçlarından kaçınabilmek için mikroskopik direk bakı, rutin BOS biyokimyasal değerlendirmesi ve kültür değerlendirmesine ek olarak proinflamatuvar sitokinleri kullanarak 'ventrikülit' tanısını hızlıca koyabilmeyi yani kültürde üremeyi beklemeden gerekli tedaviyi bir an önce planlamayı amaçladık. IL-1 β ve TNF α 'yı hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda BOS da araştırdık.

IL-1 β ve TNF α 'nın kısaca özelliklerinden ve şant enfeksiyonu tanısındaki faydasından bahsedecek olursak TNF α 'nın daha çok iltihabi olaylarda önemli rol oynadığı, enfeksiyöz ajan varlığında veya doku hasarında 4-8 saat içinde

TNF artışı gözlenip 16-24 saatte en üst düzeye ulaştığı ve uyarının devamlılığına göre salınımının devam ettiği rapor edilmektedir.⁵³ Enfeksiyon hastalıklarının dışında travma, yanıklar, akut romatoid artrit atakları ve transplant rejeksiyonu olan hastalarda da TNF düzeyinin arttığı bildirilmektedir.

Enfeksiyon sırasında görülen bir çok fizyolojik değişikliğin önemli mediyatörü olmasına rağmen, enfekte konağın dolaşımında TNF'nin saptanabilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Birçok çalışmada enfekte hastalarda TNF'nin saptanma sıklığı % 30–70 arasında bulunmuştur.⁵⁴ Biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır. TNF- α dolaşımdan hızla kaybolduğundan saptanması güç olmaktadır. Gönüllü kişilere yapılan endotoksin enjeksiyonundan 90 dakika sonra TNF seviyeleri pik yapmış ve enjeksiyondan 4 saat sonra ölçülemeyecek düzeylere indiği gözlenmiştir.⁵³

IL-1 çeşitli dokulara yayılmış olan mononükleer hücrelerden salgılanır.^{23,53,55} IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere iki formu vardır. İn vitro olarak IL-1 yapımını uyaran en önemli faktör lipopolisakkarittir. Ancak başka antijenler de IL-1 yapım ve salgılanımını uyarmaktadır.⁵⁶ İnsan periferik kan monositlerinde IL-1 β miktarı, IL-1 α 'ya göre 25-50 kat daha fazladır. Her iki IL-1'in RNA transkripsiyonu 15-20 dakika içinde gözlenir, salınımı 3-4 saatte en üst düzeye ulaşır, 6-8 saat devam eder ve daha sonra azalır.⁵⁷

IL-1 sağlıklı insanlarda her hangi bir uyarı olmaksızın plazma, amniyotik sıvı ve idrarda bulunmaktadır. Serum ve idrar gibi biyolojik sıvılarda IL-1'in doğal inhibitörleri de bulunmaktadır. Bunlardan biri IL-1 ra'dır. Bu antagonistlerin asıl görevi IL-1'in rol aldığı inflamatuvar olaylarda hastalığın ilerlemesini önlemektir.⁵⁷ IL-1 kemik iliğinde hemopoetik kök hücreleri üzerinde proliferatif etki gösterir. Ayrıca hastalık sırasında görülen hiperalejiyen de sorumludur. IL-1, TNF- α ve IL-6'nın yapımını da uyarır.⁵⁷ IL-1 TNF salgılanmasından hemen sonra üretilir ve dolaşımda TNF'ye göre biraz daha uzun süre kalır.⁵⁸

Bakteriyel kökenli BOS enfeksiyonları incelendiğinde lipopolisakkarit, peptidoglikan gibi gram negatif bakteri hücre duvarı ürünleri ve lipoteikoik asit, peptidoglikan gibi gram pozitif hücre duvarı ürünlerinin meningeal inflamasyonu başlattığı görülür.⁵⁹ Hücre duvarı ürünlerinin sitotoksik özelliği nörolojik tablonun

gelişmesinde önemli rol oynar. Bakterinin subaraknoidal boşluğa ulaşmasıyla, lökositler, endotelyal hücreler ve diğer santral sinir sistemi hücreleri proinflatuar sitokinleri ve prostoglandinleri salgılamak üzere uyarılırlar. İnflamasyonun başlamasıyla kan beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliği artar. Bu olay granülosit ve lökositlerin bakteriyi etkisiz hale getirmesine olanak verirken aynı zamanda santral sinir sistemine (SSS) zarar verir. KBB'nin geçirgenliğinin artmasıyla plazmanın SSS'e geçişi, inflamatuvar eksudatın oluşmasıyla da serebral ödem, intrakranial basınçta ve beyin kan akımında artış olur.⁵⁹

SSS bakteriyel enfeksiyonları fizyopatolojisinde IL-1 β ve TNF α gibi proinflatuar sitokinler önemli rol oynar.^{60,61} İnflamasyonun hemen başında IL-1 β ve TNF α 'nın ortamda bulunması, bu sitokinlerin SSS'in normal hücreleri olan endotelyal hücreler, mikroglialar ve astrositlerden salgılanarak, lokal inflamasyonun başlamasında etkin olduklarını düşündürür.

IL-1 monosit, makrofaj, granülosit, endotelyal hücre, mikroglia ve astrosit gibi bir çok hücreden salınabilir. Bakteriyel SSS enfeksiyonlarında BOS taki yüksek IL-1 seviyesi nörolojik komplikasyonların gelişiminden sorumludur.⁵⁹ IL-1 KBB'nin geçirgenliğini arttırarak lökosit ve plazmanın SSS'e geçmesine ve inflamatuvar eksudatın oluşmasına neden olur.⁶²

TNF α ; monosit,makrofaj,mikroglia,astrosit ve endotelyal hücreler gibi birçok hücreden salınır). TNF α özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda yükselirken, BOS'daki yüksek miktarı epileptik nöbetlerin gelişmesiyle, serumdaki yüksek miktarı ise artan mortalite oranıyla ilişkilendirilmiştir.⁶³

Literatürde, Boer ve ark'nın 2011 yılında nöroşirurji yoğun bakımda yatan EVD takılı 50 hasta üzerinde yaptığı çalışmada IL-1 β değerinin 11pg/ml kesim değeri sonrası ventrikülit tanısını koymada %90 sensitivite ve %85 spesifiteye sahip olduğunu bildirmiştir.⁶⁴

Handa ve ark.'nın yaptığı hasta ve kontrol grubu içeren eksperimental bir çalışmada, örnekler sisterna magna içine inoküle edilen *H.influenza type b* ajanı ile enfekte edilmiş ve BOS'da IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF α değerlerine bakılmıştır(65). SSS bakteriyel enfeksiyonlarında IL-1 β , IL-8, TNF α 'nın kontrol grubuna göre anlamlı arttığı istatistiki olarak gösterilmiştir (p:0.001). ROC eğrisi

analizi yapılmadığından kesim değeri ve sensitivite ve spesifite çalışması yapılmamıştır.

Sulik ve ark. yaptığı bir başka çalışmada menenjit şüphesi olan 62 çocuk çalışmaya alınmış ve hepsinden lomber ponksiyon(LP) yapılarak BOS örneği alınmıştır.⁶⁶ Çalışmada; aseptik menenjitli hastalarda proinflatuar sitokinlerin rolü araştırılmış ve 21 hasta içeren kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. IL-1 ve TNF α 'nın p <0.01 değeriyle anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Çalışmada kesim değeri belirtilmediği için sensitivite ve spesifite değerleri tespit edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda IL-1 β hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0.001). Hasta grubu içerisinde değerlendirildiğinde, ventrikülit kabul edilen üremesi olan hastalarda, şant enfeksiyonu kabul edilen ancak üremesi olmayan hastalara göre de daha yüksek bulunup istatistiki olarak anlamlıdır (p: 0.009). Çalışmamızda ROC eğrisi analizi kullanarak kesim değerini 4.0 pg/ml olarak belirledik. IL-1 β 'nin> 4.0 pg/ml olduğu durumlarda %90.9 sensitivite ve %82.6 spesifite ile kültürde üreme ihtimali %92.7'dir.

TNF α ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. 2006 yılında Mukai ve ark'nın 35 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada bakteriyel ve aseptik menenjitlerde BOS ta TNF α prognostik bir faktör olarak araştırılmıştır.⁶⁷ 6 hasta bakteriyel menenjit, 13 hasta aseptik menenjit ve 16 hasta kontrol grubu olarak alınmış bakteriyel ve aseptik menenjitte belirgin bir şekilde yükseldiği görülmüştür (p:0.001).

Taşkın ve ark'nın yaptığı 44 olguluk bir çalışmada bakteriyel menenjitli olgularda BOS ta TNF α 'nın p <0.001 değeriyle anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.⁶⁸

Prasad ve ark'nın 2013 yılında yaptığı bir çalışmada 57 olguluk bir çalışmada menenjit ön tanısı koyulan hastalara lomber ponksiyon yapıp BOS alınmış ve sitokin profili çalışılmıştır.⁶⁹ TNF α 'nın bakteriyel menenjit tanısını koymada %100 güvenilir olduğu bildirilmiştir.

Yine bir başka çalışmada Azuma ve ark. menenjit tanısında TNF α 'nın güvenilirliğini araştırmıştır. 33 hasta üzerinde yapılan çalışmada menenjit olan

ve olmayan hastalar arasında 0.008 p değeriyle TNF anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁷⁰

Bizim çalışmamızda TNF α ; ventrikülit kabul edilen hastalarda, kontrol grubu içindeki şant disfonksiyonu tanısı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak sayı yetersiz olduğundan anlamlı bir istatistiki değerlendirme yapılamamıştır.

BOS ta ki TNF α değerleri istediğimiz ölçüde anlamlı çıkmamıştır. Bunun nedenleri arasında TNF'nin saptanabilmesinin her zaman mümkün olmamasına bağlı olabilir. Birçok çalışmada enfekte hastalarda TNF'nin saptanma sıklığı % 30–70 arasında bulunmuştur. TNF α 'nın biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır. TNF- α dolaşımdan hızla kaybolduğundan saptanması güç olmaktadır. Örneklerin acil servise başvurularda farklı zaman aralıklarında toplanması anlamlı sonuçlar çıkmamasının bir başka nedenidir. TNF α salınma kinetiğinin IL-1 β 'dan farklı olması iki sitokin arasındaki saptanabilme farklılıklarından birisidir. Aynı zamanda şant enfeksiyonlarının sıklıkla yavaş gelişen enfeksiyonlar olması ve pediatrik yaş grubunda hastaneye başvuru öncesi ateş ya da başağrısı nedeniyle antiinflamatuvar ilaç kullanılmış olması ihtimalinin yüksek olması da bir başka nedendir. TNF α steroid, antiinflamatuvar ve antibiyotik tedavisinden hemen etkilenmekte, IL-1 β ise steroid ve antibiyotik tedavisinden çok daha az etkilenmektedir.⁶⁴

Bu bilgiler ışığında IL-1 β ; medikal tedaviden az oranda etkilenmesi nedeniyle ventrikülit tanısında önemli bir diagnostik faktör olarak belirlemektedir. Kültür sonuçlarının 48-72 saatte sonuç verdiği düşünülürse IL-1 β 'nın 2 saat gibi kısa bir sürede çalışılabilmesi önemli bir üstünlüğüdür. Kültür üremesini tahmin edilebilir hale getirmesi özellikle VP şant hastalarında nöroşirurji pratiğinde sık karşılaşılan enfekte mi değil mi tartışmalarına son verebilir. Ateş nedeni ile acil servise başvuran ve beraberinde üst solunum yolu enfeksiyonu veya idrar yolu enfeksiyonu tanısı koyulan şantlı hastalarda özellikle şant enfeksiyonunu ekarte etmede kullanılabilir. Aynı zamanda tedaviye zaman kaybetmeden başlamayı sağlayıp morbidite, maliyeti azaltmada ve hastanede yatış süresini kısaltmada etkin rol oynayabilir. Ventrikülit tanısında prognostik bir faktör olması

nedeniyle de intraventriküler tedaviye zaman kaybetmeden başlamayı sağlamakta ve tedavi süresini kısaltmaya da yardımcı olmaktadır.^{71,72,73}

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan çıkartabileceğimiz ana sonuçlar şunlardır:

1. Günümüzde ventrikülit tanısında rutin olarak kullanılan spesifik bir belirteç yoktur.
2. Şant enfeksiyonları ile beraber görülen ventrikülit tablosunun çok ciddi sonuçlar doğurduğu, hastanede yatış süresini belirgin olarak uzattığı ve özellikle pediatrik yaş grubunda entellektüel kapasitede gerilemeye neden olduğu bilinmektedir.⁵² Enfeksiyonun erken tanısı ve tedaviye erken başlanması hem hasta, hem de maliyet açısından çok önem arz etmektedir. Bu yüzden erken tanıda kullanılabilecek spesifik laboratuvar göstergelerine ihtiyaç duyulmaktadır.
3. TNF α antiinflamatuvar tedaviden çok çabuk etkilenmektedir. Dolayısıyla ventrikülit tanısında acil servise hiç medikal tedavi almadan başvuran hastalarda değerli bir parametre olabilir.
4. Şant enfeksiyonlarına bağlı gelişen ventrikülit tablosunda IL-1 β tanısal olarak kıymetli olup sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Tedaviye zaman kaybetmeden başlamada prognostik faktör olarak önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Beer R, Lackner P, Pfausler B.** Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. J Neurol **2008** 255:1617-1624
2. **Laborada G, Cruz F, Nesin M.** Serial cytokine profiles in shunt related ventriculitis treated with intraventricular vancomycin. Chemotherapy **2005**;51:363-365
3. **Lesser HG, Gross V.** Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute phase response and reflects severity in acute pancreatitis. Gastroenterology **1991**; 101: 782-5.
4. **Mutluer Saffet.** Hidrosefali: Klinik ve Tedavi. Temel nöroşirurji cilt 2,1911-1921,**2010**
5. **Partington,MD.** Congenital hydrocephalus. Neurosurg Clin N Am12:737-742, **2012**
6. **Raimondi AJ.** Shunts, indications, problems and characteristics. Child's Nerv Syst 4:321-324, **1988**
7. **Serlo W et al.** The incidence and management of the slit ventricle syndrome. Acta Neurochir 99;3-4, **1989**
8. **Steinbok P, Poskitt KJ, Cochrane DD.** Prevention of postshunting ventricular asymmetry by transseptal placement of ventricular catheters. A randomized study. Pediatr Neurosurg. 21:59-64, **1994**
9. **Davis, GH.** Fetal hydrocephalus. Clin perinatol;30;531-539, **2003**
10. **Nielsen N, Pearce K, Limbacher E, Wallace DC.** Nursing Care of the Pediatric Neurosurgery Patient Springer Berlin Heidelberg pp.29-66, **2007**
11. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** İç Hastalıkları cilt 2. İmmün sistemin genel özellikleri ve immün yanıt. **2012** s;2357-2371.
12. **Takahaski K, Eddie Ip WK, Michelow IC, Alan R, Ezokowitz B.** The mannose binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. Current opinion in immunology,**2006**:18:16-23

13. **Schur PH, Klickstein L.** Complement and Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 243-259.
14. **Atkinson JP.** Complement System. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th Ed. USA: Elsevier Saunders, **2005**: 342-355.
15. **Schafrański MD, Stier A, Nisihara R,** Messias-Reason IJT. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol*, **2004**: 138: 521-525.
16. **Takashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Wakamiya N, Sumida T.** Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, **2004**: 136: 585-590.
17. **Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG.** Mannose binding lectin biology and clinical implications. *Internal Medicine Journal*, **2005**: 35: 548-555.
18. **Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T.** Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, **2005**: 4 (6): 364-372.
19. **Ip WK, Lau YL, Chan SY, Mok CC, Chan D, Tong KK, Lau CS.** Mannose Binding Lectin and Rheumatoid Arthritis in Southern Chinese. **2000** : 43 (8): 1679-1687.
20. **Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T.** Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **2005**: 64: 311-314.
21. **Lynn WA, Cohen J.** Adjunctive therapy for septic shock: A review of experimental approaches. *Clinical Infectious Diseases*, **1995**;20:143-58
22. **Hotchkiss RS, Nicholson DW.** Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* **2006**;6(11):813–22
23. **Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM.** Septic shock. *Lancet* **2005**;365:63–78
24. **Atkins E.** Pathogenesis of fever. *Physiol Rev* **1960**;40:580-646.
25. **Dinarelli CA, Renfer L, Wolff SM.** Human leukocytic pyrogen: Purification and development of a radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA* **1977**;74:4624-7
26. **İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S.** İç Hastalıkları cilt 2. İmmün sistemin genel özellikleri ve immün yanıt. **2012** s;2379-2389.

- 27. Jason IL, Walter DJ.** History of hydrocephalus and treatments. *Neurosurg Focus* **2001**;11,1-5.
- 28. Drake JM, Sainte Rose C.** The Shunt Book. Cambridge, MA: Blackwell Science, **1995**
- 29. Detwiler PW, Porter RW and Rekate LH.** Hydrocephalus-clinical features and management. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley AD(eds). *Pediatric Neurosurgery* (1st ed) **1999**; 12,253-71.
- 30. Vanaclocha V, Saiz-Sapena N, Leiva J.** Shunt malfunction in relation to shunt infection. *Acta Neurochir* **1996**;138,829-34.
- 31. Erşahin Y.** Beyin Omurilik Sıvısı Şant Enfeksiyonları. *Türk Nöroşirurji Dergisi*: 9 12-20. **1999**
- 32. Turgut M, Alabaz D, Erbey F, Kocabaş E, Erman T, Alhan E.** Cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Pediatric Neurosurgery* **2005**;41:131-136.
- 33. Lee JY, Wang KC, Cho BK.** Functioning periods and complications of 246 cerebrospinalfluid shunting procedures in 208 children. *J Korean Med Sci* **1995**;10:275-280
- 34. Blount JP, Campbell JA, Haines SJ.** Complication in ventricular cerebrospinal fluid shunting. *Neurosurg Clin North Am.* **1993**;4:1633-1656
- 35. Ünlü A, Seçinti D.** Şant cerrahisi ve komplikasyonları. *Temel nöroşirurji cilt 2.* 2010 1927-1931
- 36. Gupta N.** Shunt infections and their treatments. *Youmans Neurological Surgery.* **2012** 2035-2039.
- 37. Faillace WJ:** A no touch technique protocol to diminish cerebrospinal fluid shunt infection. *Surg Neurol*43:344350, **1995**
- 38. Bayston R, Lari J:** A study of the sources of infection in colonized shunts. *Dev Med Child Neurol* 16 (Suppl 32):16-22, **1974**
- 39. Mutluer S.** Bacterial infections of the central nervous system. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley AD (eds) *Pediatric Neurosurgery* (1st ed) **1999**;31,617-636.
- 40. Pople IK, Bayston R, Hayward RD.** Infection of cerebrospinal fluid shunts in infants: a study of etiological factors. *J Neurosurg* **1992**;77,29-36.
- 41. Choux M, Genitori L, Long D, et al.** Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *J Neurosurg* **1992**;77,875-80

42. **Kulkarni AV, Drake JM, Lamberti-Pasculli M.** Cerebrospinal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors. *J Neurosurg* **2001**;94,195-201
43. **Weprin BE, Swift DM.** Complications of ventricular shunts. Lippincott Williams&Wilkins **2002**;7(3),224-42
44. **Scott RM.** Preventing and treating shunt complications. *Concepts in Neurosurgery. Hydrocephalus* (ed) R.Michael Scott. **1990**;3(11),115-21
45. **Turgut H.** Santral Sinir Sistemi Şant Enfeksiyonları Klinik **2001** Adana:75
46. **Klein DM.** Shunt infections. *Concepts in Neurosurgery. Hydrocephalus* (ed) R.Michael Scott.**1990**;3(8),87-97
47. **Jacquelyn G.**Black Microbiology. Principles and Explorations 5th ed.681-682,540-541. **2002**
48. **Baron ES, Peterson LR, Finegold SM,** Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. St Louis: CV Mosby,**1994**;56,447-507,214-17
49. **Klimo P Jr, Thompson CJ, Ragel BT, Boop FA** Antibioticimpregnated shunt systems versus standard shunt systems: a meta and cost-savings analysis. *J Neurosurg Pediatr* 8:600–612). (**2011**)
50. **Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al.** Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.*)
51. **Wang JH, Lin PC, Chou CH, et al.** Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: a hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* **2012**;12:00204-00206)
52. **Renier D, Sainte-Rose C, Pierre Kahn A, et al.** Prenatal hydrocephalus: outcome and prognosis. *Child Nerv. Syst.* **1988**.
53. **Neta R, Oppenheim JJ, Gillis S.** The in-vivo effects of interleukin-1. I Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1.5. *immunol* **1987**;139:1861
54. **Dinarello CA.** Interleukin-1 and interleukin 1 antagonism. *Blood* **1991**;77:1627-52
55. **Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al:** Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* **1986**; 234: 470–474

56. **Venn R, Bradshaw C, Spencer R, et al:** Preliminary UK experience of dexmedetomidine a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* **1999**; 54:1136–1142

57. **Wakabayashi G, Gelfard JA, Jung WK, et al:** Staphylococcus epidermidis induces complement activation, tumor necrosis factor and interleukin-1, a shock like state and tissue injury in rabbits without endotoxemia: Comparison to Escherichia coli. *J Clin Invest* **1991**; 87:1925–1935

58. **Oberhoffer M, Karzai W, Hellmann AM, Bögel D, Fabbinder J, Reinhart K.** Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*, **1999**; Vol 27, No.9:1814-18

59. **Furth A, Roord J, Furth R.** Roles of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pathophysiology of bacterial meningitis and effect of adjunctive therapy. *Infection and Immunity* **1996**; p4883-4890.

60. **Frei K, Nadal H, Pfister W.H, Fontana A.** Listeria meningitis: identification of a cerebrospinal fluid inhibitor of macrophage listericidal function as IL-10. *J.Exp.Med.*178: 1255-1261. **1993**.

61. **Mustafa M, Ramilo O, Llorens S, Mertsola J, Magness R, McCracken Jr.** Prostaglandins E2 and I2, IL-1 β , and tumor necrosis factor in cerebrospinal fluid in infants and children with bacterial meningitis. *Pediatr.Infect.Dis.J* **1989**, 8:921-922.
62. **Quaglierello V, Wispelwey B, Long J, Scheld W.M.** Recombinant human interleukin induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. Characterization and comparison with tumor necrosis factor. *J. Clin. Invest.* 87:1360-1366.**1991**

63. **Arditi M, Manogue R, Caplan M, Yogev R.** Cerebrospinal fluid cachectin/tumor necrosis factor α and platelet activating factor concentrations and severity of bacterial meningitis in children. *J.Infect.Dis.*162:139-147, **1990**.

64. **Boeer K, Vogelsang H, Deufel T, Pfister W, Kiehntopf M.** Immediate diagnosis of ventriculitis: evaluation of parameters independent of microbiological culture. *Acta Neurochir* **2011**. 153:1797-1805.

65. **Handa Shoichi.** Concentrations of interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8 and TNF- α in cerebrospinal fluid from children with septic or aseptic meningitis. *The Kurume medical Journal* vol.39, p.257-265.**1992**.

66. **Sulik A, Kroten A, Wojtkowska M, Oldak E.** Increased levels of cytokines in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis caused by mumps virus and echovirus 30. *Scandinavian journal of immunology*, **2014**, 79.68-72.

67. **Mukai A, Krebs V, Bertoli C, Okay T.** TNF- α and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children. *J.pediatrneurol.***2005**.vol 34: 25-29.

- 68. Taskin E, Turgut M, Kiliç M, Akbulut H, Aygun D.** Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators of inflammation*.13(4),269-273,**2004**.
- 69. Prasad R, Kapoor R, Srivastava R, Mishra O, Singh T.** Cerebrospinal fluid TNF- α , IL-6, IL-8 in children with bacterial meningitis. *Pediatric Neurology* 50.60-65. **2014**
- 70. Azuma H, Tsuda N, Sasaki K, Okuna A.** Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis. *The Journal of Pediatrics*. volume 131 number 3.**1997**
- 71. Birbilis T, Matis G, Chrysou O, Karakosta E, Themelidis D.** Metal external ventricular drainage catheters in the treatment of persistent ventriculitis-An old story made new: technical note and preliminary results. *Turkish neurosurgery* **2013**,vol:23,no 3,420-425.
- 72. Piparsania S, Rajput N, Bhatambare G.** Intraventricular polymyxin B for the treatment of neonatal meningo-ventriculitis caused by multiresistant *Acinetobacter Baumannii* case report and review of literature. *The Turkish journal of pediatrics* **2012**;54: 548-554.
- 73. Nevrekar S, Cunningham K, Greathouse K, Panos N.** Dual intraventricular plus systemic antibiotic therapy for the treatment of *Klebsiella pneumonia* carbapenemase –producing *Klebsiella pneumonia* ventriculitis. *Annals of Pharmacotherapy*.**2013**.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Semih Kıvanç OLGUNER
Doğum Tarihi ve Yeri : 06.11.1983-Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Reşatbey Mah. 62001 Sok. Ümran Apt. kat:7
No:13 Seyhan/ADANA
Telefon : 0 (532) 100 62 12
E-Mail : kivanc3olguner@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Osmaniye Sumbas Alibeyli Sağlık Ocağı
Osmaniye Kadirli Devlet Hastanesi
Yabancı Dil : İngilizce