

# MENENJİTLİ HASTALARDA BEYİN-OMURİLİK SIVISI ALFA-1-ANTİTRİPSİN DEĞERLERİ \*

Nadir GİRİT<sup>1</sup>, Gülnur TOKUÇ<sup>2</sup>, Ahmet ÖZGÜNER<sup>3</sup>, Serdar ÖZER<sup>4</sup>

Pozitif akut faz reaktanlarından olan  $\alpha_1$ -antitripsinin BOS (beyin-omurilik sıvısı) değerlerini ve aseptik ile bakteriyel menenjit ayırıcı tamsındaki önemini saptamak amacıyla bakteriyel menenjitli 25; aseptik menenjitli yedi; enfeksiyonu olmayan sekiz çocukta BOS  $\alpha_1$ -antitripsin seviyelerini ölçtük ve bakteriyel menenjitlerde anlamlı derecede yüksek bulduk.

## CEREBROSPINAL ALPHA<sub>1</sub>-ANTITRYPSIN LEVELS IN PATIENTS WITH MENINGITIS

We measured the CSF (cerebrospinal fluid) levels of  $\alpha_1$ -antitrypsin, one of the acute phase reactants, in 25 children with bacterial meningitis, seven with aseptic meningitis, and eight without any infection, in order to detect the CSF levels and the importance of  $\alpha_1$ -antitrypsin in the differential diagnosis of bacterial and aseptic meningitis, and we found high levels in bacterial meningitis that are statistically significant.

Menenjit, beyni ve spinal kordu çevreleyen koruyucu doku tabakalarının iltihaplanması sonucu ortaya çıkan bir hastalık tablosudur. Epidemilerin bulunmadığı dönemlerde menenjit olgularının yaklaşık %70'inde etkenin bakteri, %30'unda virüs olduğu bildirilmektedir (2).

Bir akut faz proteini olan  $\alpha_1$ -antitripsin (11) 54.000 molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir (8). İnsan plazmasında temel bir proteaz inhibitörü olup en büyük etkisini granülositlerden açığa çıkan elastaza karşı gösterir (8). Serum seviyesi inflamasyon ile artar (7).

Anatomik olarak, kan-beyin bariyerinden sorumlu olan yer serebral kapiller endotelidir. Bu bariyer, meningeal enfeksiyonla bozulursa, permeabilitesi artar (6) ve BOS'a daha fazla protein geçmesine yol açar. BOS'a geçen  $\alpha_1$ -antitripsinin de aynı mekanizmayla arttığı düşünülmektedir (9).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde 1 Aralık 1992-1 Mayıs 1993 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 25 bakteriyel menenjit, yedi aseptik menenjit ve sekiz enfeksiyonu olmayan kontrol olgusunu kapsamaktadır.

Çalışma grubumuzu oluşturan 25 bakteriyel menenjitli olgunun 15'i kız, 10'u erkekti. Yaş sınırları üç ay ile 12 yaş olup ortalama yaş 3.01 idi. Yedi aseptik menenjitli olgunun ise üçü kız, dördü erkekti. Yaş sınırları sekiz ay ile 10 yaş olup ortalama yaş 5.01 idi. Her iki gruptaki hastalara tedaviye başlamadan önce lomber ponksiyon yapıldı.

Kontrol grubumuz, enfeksiyon bulgusu olmayan sekiz çocuktan oluşmaktaydı. Üçü kız, beşi erkekti. Yaş sınırları kırk gün ile altı yaş olup ortalama yaş 3.22 idi.

Alınan BOS örneklerinin direkt mikroskopik in-

celemesi yapıldı, Gram ve Giemsa ile boyanan BOS yaymaları değerlendirildi. BOS'un bir kısmı biyokimyasal ve bakteriyolojik çalışma için gönderildi, geri kalanı ise  $\alpha_1$ -antitripsin bakılmak üzere -20°C'de derin dondurucuda saklandı. BOS  $\alpha_1$ -antitripsin ölçümü 15 gün ara ile nefelometrik yöntemle çalışıldı. Turbox TM  $\alpha_1$ -antitripsin kiti (Orion Diagnostica, Espoo, Finland) kullanıldı.

İstatistiki değerlendirmeler, Number Cruncher Statistical Bilgisayar Paket Programı ile elde edildi. Bilgisayar uygulamasında Student's t-testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki ise korelasyon analizi ile tespit edildi.

## BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan 32 menenjitli hastamızın 25'i (%78) bakteriyel menenjit, yedisi (%22) aseptik menenjitti.

Bakteriyel menenjitli 25 hastanın 16'sında (%64) etyolojik ajan kültür veya latex aglutinasyon testi ile saptandı. Saptanan etkenlerin 11'i (%44) meningokok, ikisi (%8) H. influenza, biri (%4) pnömokok, biri (%4) B grubu streptokok, biri (%4) Staphylococcus epidermidis idi. Bu olguların dışında bir hastaya tüberküloz menenjit tanısı kondu ve istatistiki açıdan bir anlam teşkil etmeyeceğinden bu hasta araştırma dışında bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubumuzda hiçbir olguda geçirilmiş viral hepatit ve karaciğer hastalığı yoktu, transaminaz seviyeleri normaldi.

Bakteriyel menenjitli, aseptik menenjitli ve kontrol grubunun BOS hücre, protein ve  $\alpha_1$ -antitripsin değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Bakteriyel menenjitli grubun BOS  $\alpha_1$ -antitripsin değeri (ort. 102.6±58.6 mg/L) kontrol grubu (ort. 9.76±3.7 mg/L) ile karşılaştırıldığında fark çok anlamlı (t=3.84, p=0.001) bulundu. Aseptik menenjitli grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark anlamlı değildi (t=1.65, p=0.12) (Şekil 1).

Bakteriyel menenjitli grubun BOS  $\alpha_1$ -antitripsin değerleri ile BOS proteini arasında (r=0.55) ve BOS hücre sayısı arasında (r=0.67) orta derecede bir korelasyon vardı.

\* XXI. Ortadoğu ve Akdeniz Pediatri Dernekleri Birliği Kongresinde sunulmuştur.

1 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Başasistanı

2 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Şef Muavini

3 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği Şefi

4 Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Şefi

**Tablo I. Kontrol Grubu, Bakteriye Menenjit ve Aseptik Menenjitli Hastaların BOS Hücre, Protein ve Alfa<sub>1</sub>-AT Değerleri**

	Beyin -Omurilik sıvısı			
	n	Hücre (mm <sup>3</sup> )	Protein (mg/dl)	alfa <sub>1</sub> -AT* (mg/L)
Kontrol grubu	8	0	24.25 ± 11.86	9.76 ± 3.70
Bakteriyel menenjit	25	2562.2 ± 1796.6	163.04 ± 113.12	102.64 ± 58.60
Aseptik menenjit	7	149.28 ± 149.59	26.42 ± 12.60	16.14 ± 10.23

\* Alfa<sub>1</sub>-antitripsin

## TARTIŞMA

Anatomik olarak Reese ve Karnovksy'e göre kan-beyin bariyerinden sorumlu olan yer serebral kapiller endotelidir. Bu bariyer meningeal enfeksiyonla bozulursa; pinositoz artışı ile serebral kapiller endotelin plazma yüzündeki hücreler arasındaki sıkı bağlantıların ayrılması sonucu bariyer permeabilitesi artar (6). BOS proteinin yükseltilen bu permeabilite artışıdır (1). BOS'ta α<sub>1</sub>-antitripsin konsantrasyonundaki artış da muhtemelen aynı mekanizmayla olur (9).

Permeabilitenin en çok bakteriyel menenjitte bozulduğu ve α<sub>1</sub>-antitripsinin BOS'a daha kolay geçtiği ileri sürülmekte, bu nedenle BOS α<sub>1</sub>-anti-tripsin değerlerinin menenjit ayırıcı tanısında yararlı olabileceği düşünülmektedir (4).

Çalışma grubumuzda enfeksiyonu olmayanların ortalama BOS α<sub>1</sub>-antitripsin değeri 9.76mg/L bulunmuştur. Literatürde bu değer 6.1-14mg/L arasında değişmektedir (3).

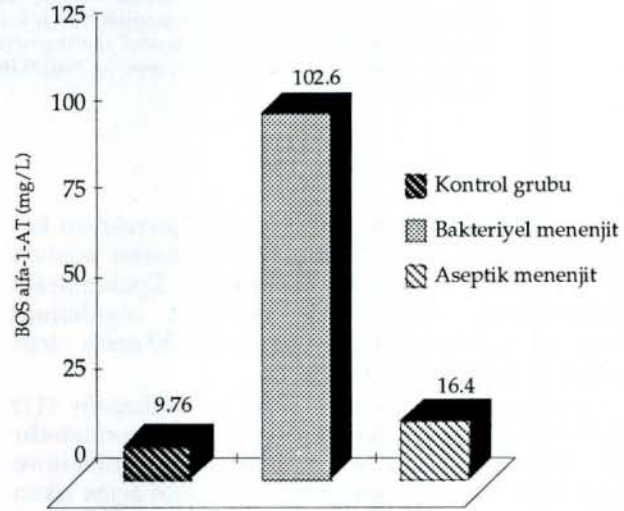
Bakteriyel menenjitli olgularımızın BOS α<sub>1</sub>-antitripsin değeri ortalama 102.64mg/L aseptik menenjitlerinki ise 16.14mg/L olarak saptandı. Bu değerler kontrol grubuyla ve birbiriyle karşılaştırıldığında; bakteriyel menenjitliler ile kontrol grubu ve aseptik menenjitliler arasında anlamlı bir fark görüldü. Aseptik menenjitlilerde ise kontrol grubuna göre fark yoktu.

Hoffman ve arkadaşları (5), Van Wees ve arkadaşları (9), Gutteberg ve arkadaşları da (4) araştırmalarında, bakteriyel menenjitte BOS α<sub>1</sub>-antitripsin artışının önemini göstermişlerdir.

Olgularımızda, bakteriyel menenjitli hastaların BOS α<sub>1</sub>-antitripsin değeri ile hücre ve protein değeri arasında pozitif bir korelasyon görüldü. Guttenberg ve arkadaşları BOS α<sub>1</sub>-antitripsin değeri BOS hücre sayısı arasında (4), Hoffman ve arkadaşları ise BOS α<sub>1</sub>-antitripsin değeri ile BOS hücre ve protein değeri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (5).

Tüberküloz menenjitte de BOS α<sub>1</sub>-antitripsin seviyesinin yükseldiği bildirilmektedir (5). Biz, çalışma sürecimiz içinde tek bir tüberküloz menenjit olgusuyla karşılaştık, bunu da çalışmaya almadık.

Sonuç olarak; bakteriyel menenjitte aseptik menenjitin ayırıcı tanısında güçlük karşılaşıldığında BOS α<sub>1</sub>-antitripsin değerinin oldukça yararlı bir parametre olabileceğini saptadık. Ancak olgu yetersizliği nedeniyle, tüberküloz menenjitli hastalarda



**Şekil 1. Kontrol grubu, bakteriyel menenjit ve aseptik menenjitli hastaların ortalama BOS alfa<sub>1</sub>-AT değerleri**

araştırma yapamadık ve artmış BOS α<sub>1</sub>-antitripsin seviyelerinde bakteriyel menenjit yanında tüberküloz menenjitin de düşünülmesi gerektiğini vurgulamayı uygun gördük.

## KAYNAKLAR

1. Barregard L, Wikkelsö C, Rosengren LE, Aurell A, Thiringer G, Nilson L, Sallsten G, Haglid KG, Blomstrand C. Cerebrospinal fluid proteins in men with chronic encephalopathy after exposure to organic solvents. *Scand J Work Environ Health.* 16:423-7, 1990.
2. Çetin ET, Derbentli Ş. Akut bakteriyel menenjit etkenleri. *Klinik Derg.* 1(2):5-8, 1988.
3. Delamarche C, Berger F, Gallard L, and Pouplard-Barthelaix A. Aging and Alzheimer's disease. Protease inhibitors in cerebrospinal fluid *Neurobiol Aging.* 11(1):71-4, 1991.
4. Gutteberg TJ, Flaegstad T, and Jorgensen T. Lactoferrin, C-reactive protein, α<sub>1</sub>-antitrypsin and immunoglobulin G in cerebrospinal fluid in meningitis. *Acta Paediatr Scand.* 75:569-72, 1986.
5. Hoffman HP, Donald PR, Hanekom C, Beer FC. Cerebrospinal fluid alpha<sub>1</sub>-antitrypsin, alpha<sub>1</sub>-antitrypsin-elastase complex levels in meningitis. *Eur J Clin Invest.* 19:26-9, 1989.
6. Quagliariello VJ, Long WJ, Scheld WM. Morphological alterations of the blood-brain barrier with experimental meningitis in the rat. *J Clin Invest.* 77:1084-95, 1986.
7. Schwarzenberg SJ, Sharp HL, Berry SA, Manthei RD, Seelig S. Hormonal regulation of serum alpha<sub>1</sub>-

antitrypsin and hepatic alpha<sub>1</sub>-antitrypsin mRNA in rats. Biochim Biophys Res Commun. 147(3):936-41, 1987.

8. Thomas L. Labor und Diagnose, 3. Auflage, Frankfurt, Kempkes offset. pp:689-93, 1988.

9. Van Wees J, Tegtmeyer F-K, Otte J, Wood WG, and Braun J. Proteinase-antiproteinase imbalance in meningitis. Determination of alpha<sub>1</sub> proteinase inhibitor (alpha<sub>1</sub>-PI),

elastase-alpha<sub>1</sub>PI complex and elastase inhibition capacity in cerebrospinal fluid. Klin Wochenschr. 68:1054-8, 1990.

10. Whicher J.T, Dieppe P.A. Acute phase proteins. Clin Immunol and Allerg. 5(3):425-46, 1985.

11. Yenen OŞ. İnfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları. Çalangu S. Eraksoy, H, Özüt H, (eds): İnfeksiyon Hastalıkları, İstanbul, Alemdar Ofset. 21-42, 1990.