



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**POSTOPERATİF MENENJİT HASTALARINDA KALSİTONİN GEN
İLİŞKİLİ PEPTİD VE SUBSTANS P DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuzhan ARSLAN

Antalya, 2026



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

POSTOPERATİF MENENJİT HASTALARINDA KALSİTONİN GEN
İLİŞKİLİ PEPTİD VE SUBSTANS P DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Oğuzhan ARSLAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gül ÖZBEY

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından TTU-2024-6598 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2026

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez sürecim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmamın bilimsel titizlikle ilerlemesine kıymetli katkılar sunan; rehberliği, kazandırdığı akademik bakış açısıyla her zaman yanımda olduğunu hissettiren değerli danışman hocam Doç. Dr. Gül ÖZBEY'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bilimsel birikimi ve mütevazı kişiliğiyle her zaman örnek aldığım, yalnızca bölüm başkanımız değil aynı zamanda gerçek bir yol göstericimiz olan kıymetli hocam Prof. Dr. Sadi ÖZDEM'e içten teşekkürlerimi sunarım. Sağladığı huzurlu çalışma ortamı ve bizlere hissettirdiği güven duygusu için kendisine minnettarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, akademik gelişimime katkı sunan değerli hocalarım Prof. Dr. Nuray ERİN, Prof. Dr. Arda TAŞATARGİL, Prof. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL, Doç. Dr. Cahit NACİTARHAN ve Doç. Dr. Devrim DEMİR DORA'ya teşekkür ederim. Ayrıca vizyonu ve dostane yaklaşımıyla her zaman hatırlayacağım Prof. Dr. Coşkun USTA'yı rahmet ve minnetle anıyorum.

Tezimin laboratuvar aşamasında büyük emek veren, bilgi ve deneyimleriyle çalışmamın niteliğini artıran Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM ve Dr. Öğr. Üyesi İkbâl Özen KÜÇÜKÇETİN'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun bakım sürecindeki akademik katkıları ve destekleyici yaklaşımlarıyla güvenli ve verimli bir çalışma ortamı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Melike CENGİZ ve Prof. Dr. Murat YILMAZ'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma dayanışmaları, destekleri için minnettarım.

Son olarak, bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında karşılıksız sevgileriyle arkamda duran sevgili annem Hasibe ARSLAN'a ve babam Yusuf ARSLAN'a, akademik ve mesleki hayatımda başarılarını kendime rehber edindiğim aynı zamanda meslektaşım, varlığı ve desteğiyle bu tezin en güçlü dayanaklarından biri olan kıymetli ablam Ülkü ARSLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Menenjit Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Menenjit Sınıflaması ve Risk Faktörleri	4
2.2.1. Menenjit Risk Faktörleri	6
2.3. Postoperatif Menenjit.....	6
2.3.1. Postoperatif Menenjit Patogenezi	8
2.3.2. Postoperatif Menenjit Tanısı	10
2.3.3. Postoperatif Menenjit Tanı Kriterleri	16
2.3.4. Postoperatif Menenjit Tedavisi ve Prognoz	18
2.4. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid ve Postoperatif Menenjit İlişkisi	19
2.5. Substans P ve Postoperatif Menenjit İlişkisi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Çalışma Tasarımı ve Onayı	26
3.2. Çalışmaya Kabul Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	26
3.3. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Toplanması.....	27
3.4. Biyobelirteç Ölçümleri ve Laboratuvar Analizleri.....	32
3.5. Sonlanım Ölçütleri	36
3.6. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi.....	37
3.7. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	37
4. BULGULAR.....	39

5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ.....	74
7. ÖZET.....	75
8. ABSTRACT	77
9. KAYNAKLAR.....	79
10. EKLER.....	93
Ek.1 Etik Kurul Onam Formu	93



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin aminotransferaz
APACHE II	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
AUC	Tanısal ayırıcılık
AST	Aspartat aminotransferaz
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
BUN	Kan üre azotu
CAR	C-reaktif protein/albumin
CCI	Charlson komorbidite indeksi
CDC	Centers for disease control and prevention
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
CRP	C-reaktif protein
ECLIA	Elektrokemiluminesans immunoassay
ELISA	Enzim bağlantılı immünosorbent assay
EVD	Eksternal ventriküler drenaj
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
GKS	Glasgow koma skalası
IDSA	Infectious diseases society of america
LD	Lomber drenaj
MR	Magnetik rezonans görüntüleme
MLR	Monosit/lenfosit
NLR	Nötrofil/lenfosit
OD	Optik yoğunluk
PCT	Prokalsitonin
PLR	Platelet/lenfosit
POM	Postoperatif menenjit
PPV	Pozitif prediktif değer
ROC	Alıcı işletim karakteristiği
Sİİ	Sistemik immün-inflamasyon indeksi
SOFA	Ardışık organ yetmezliği değerlendirme
SP	Substans P

YBÜ Yoğun bakım ünitesi
WBC Lökosit



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1.Menenjitte patofizyolojik olayların kaskadı	9
2.2. Menenjitte inflamasyon mekanizmaları	10
2.3. Lomber ponksiyon	11
2.4. Eksternal ventriküler drenaj sistemi	12
2.5. CGRP reseptör kompleksi	20
2.6. CGRP'nin sistemik etkileri	21
2.7. Nörojenik inflamasyonda SP'nin rolü	24
3.1. Mikroplaka ve mikroplaka okuyucu cihaz	34
3.2. SP ELISA kiti standart grafiği	35
3.3. CGRP ELISA kiti standart grafiği	36
4.1. Çalışma akış algoritması	39
4.2. Örneklem gruplarının yaş-frekans dağılım histogramı	42
4.3. Tanı günü (0. gün) serum CGRP (pg/ml) düzeylerinin örneklem grupları arasındaki dağılımının boxplot grafiği	51
4.4. Tanı günü (0. gün) BOS CGRP (pg/ml) düzeylerinin örneklem grupları arasındaki dağılımının boxplot grafiği	51
4.5. Menenjit grubunda CGRP ve SP değerlerinin 0. ve 3. gün seyri	53

4.6. Genel örneklemede tanı anındaki (0. gün) SP ve CGRP değerlerinin birbirleriyle ve diğer nicel parametrelerle olan korelogram grafiği ve Spearman korelasyon analizinin sonuçlarının özeti	59
4.7. Genel örneklemede tanı anındaki (0. gün) CAR, CRP/Prokalsitonin ve SP/Prokalsitonin oranlarının birbirleri ile ve diğer nicel parametrelerle olan korelogram grafiği ve Spearman korelasyon analizinin sonuçlarının özeti	60
4.8. Tanı günü (0. gün) serum ve BOS CGRP (pg/ml) düzeylerinin menenjit grubuna yönelik prediktif özelliklerinin incelenmesine ait ROC analizi eğrileri	63
4.9. Tanı günü (0. gün) oransal değerlerin menenjit grubuna yönelik prediktif özelliklerinin incelenmesine ait ROC analizi eğrileri	63

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Menenjit sınıflandırılması	5
2.2. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz postoperatif menenjit BOS ayırıcı tanısı	14
2.3. Farklı menenjit etkenlerinde BOS'ta ayırıcı tanı	14
2.4. Postoperatif menenjit tanı kriterleri	16
2.5. Postoperatif menenjit tanı algoritması	17
3.1. CCI skollama tablosu	29
3.2. APACHE II skollama tablosu	30
3.3. SOFA skollama sistemi	31
3.4. GKS skollama tablosu	32
4.1. Hastaların demografik özellikleri ve kabul nedenleri	40
4.2. Kalitatif özelliklerin kontrol ve POM hasta grupları arasındaki dağılımsal analizi	43
4.3. Komorbidite ve intrakraniyal patolojilerin örneklem gruplarına göre dağılımsal analizi	44
4.4. Hasta özellikleri BOS tanısal özellikler ve tanı günü (0. gün) laboratuvar parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	45
4.5. Genel örneklemin tanı günü (0. gün) nicel verilerinin genel istatistiksel dağılım özellikleri	46
4.6. Genel örneklemin tanının 3.gününe ait nicel verilerinin genel istatistiksel dağılım özellikleri	47
4.7. Oransal değerlerin genel örneklemdaki genel istatistiksel dağılım özellikleri	48
4.8. Tanı günü (0. gün) laboratuvar ve klinik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması	49
4.9. Oransal değerlerin örneklem grupları arasında karşılaştırılması	50
4.10. Kovaryansların (eGFR) kontrol altına alınarak gruplar arasındaki karşılaştırmanın yeniden yapılması	54

4.11. Hastaların tanı anı (0. gün) ve 3. gün BOS CGRP ve SP düzeylerinin özellikli klinik durumlar arasında karşılaştırılması	56
4.12. Hastaların tanı anı (0. gün) ve 3. gün serum CGRP ve SP düzeylerinin özellikli klinik durumlar arasında karşılaştırılması	57
4.13. Tanı günündeki parametrelerin POM hasta grubunun ön görülmesine ilişkin tanısal özellikleri ve kesim (cut-off) değerlerinin tanımlanması.	62



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menenjit, en ciddi seyirli santral sinir sistemi enfeksiyonları arasında yer alır ve beyin ile omuriliği çevreleyen meninkslerin inflamasyonu ile karakterizedir. Bakteriyel menenjit, hızlı ilerleyen ve tedavi geciktiğinde kalıcı nörolojik sekeller ile sonuçlanabilen akut bir santral sinir sistemi enfeksiyonudur. Menenjitin etiyolojisi yaş, immün sistem ve predispozan faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir [1]. Postoperatif menenjit (POM) kraniyal cerrahi girişimler sonrasında gelişen mortalite ve morbiditesi yüksek bir komplikasyondur. POM'un klinik seyri etken mikroorganizmanın virülansı, hastanın immün sistemi ve enfeksiyonun tanı/tedavi süreci ile doğrudan ilişkilidir. Ancak enfeksiyöz süreçlerin ötesinde cerrahi travmanın oluşturduğu nöroinflamatuvar yanıt, postoperatif dönemde klinik tabloyu ağırlaştırabilmekte ve komplikasyonların gelişimini kolaylaştırabilmektedir. POM, modern cerrahi teknikler ve enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen hala ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. POM'un patofizyolojisinde yalnızca enfeksiyöz ajanlar değil, aynı zamanda cerrahi travmanın tetiklediği nöroinflamatuvar süreçler de önemli rol oynar. Bu süreçler sırasında santral sinir sisteminde immün yanıtlar aktive olur, vasküler geçirgenlik artar ve nöropeptit salıverilimi hızlanır [2]. Bu nedenle, POM'un erken tanı ve takibinde yalnızca mikrobiyolojik bulgular değil, aynı zamanda immünolojik ve nörokimyasal belirteçler de dikkate alınmalıdır. Ayrıca hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz mekanizmaları değerlendiren biyobelirteçlerin tanımlanması POM'un tanı, izlem ve prognozunun yönetiminde kritik önem taşımaktadır.

POM'un klinik olarak nonspesifik bulgularla seyretmesi, kültür sonuçlarının çoğu zaman negatif olması ve inflamasyonun cerrahiye bağlı mı yoksa enfeksiyona mı bağlı olduğunun ayırt edilmesindeki güçlükler, tanı ve izlem süreçlerini zorlaştırmaktadır [2]. Bu nedenle, erken tanıyı kolaylaştıracak ve enfeksiyonun şiddetini nesnel olarak yansıtabilecek yeni biyobelirteçlerin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu noktada, Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) ve Substans P (SP) gibi nöropeptitlerin önemi giderek artmaktadır. CGRP ve SP, periferik ve santral sinir sistemine ait C ve Aδ tipi sinir uçlarında yer alan, nosiseptif iletim ve nörojenik inflamasyon süreçlerinde aktif rol alan nöropeptitlerdir [3,4]. CGRP, güçlü bir vazodilatör olup aynı zamanda mast

hücrelerinin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salıverilimi üzerinde etkili mekanizmalar aracılığıyla immün yanıtı modüle eder [5]. SP ise nörokinin-1 reseptörü üzerinden damar geçirgenliğini artırır, histamin ve sitokin salıverilimini tetikler. Bu nedenle inflamatuvar hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırır ve nöroimmün yanıtın düzenlenmesinde kilit rol oynar [4]. Cerrahi travma ya da enfeksiyöz süreçler, bu nöropeptitlerin salıverilimini artırarak beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum düzeylerinde anlamlı yükselmelere neden olabilir. Ancak bu potansiyel biyobelirteçlerin klinik tablolarla ilişkisini ortaya koyan klinik çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmüştür. Mevcut literatür incelendiğinde, POM hastalarında CGRP ve SP düzeylerini değerlendiren kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu durum, ilgili biyobelirteçlerin POM tanı ve izleminde taşıyabileceği potansiyel değerin aydınlatılamamış olduğunu göstermektedir. Oysa bu moleküllerin BOS ve serum düzeylerinin değerlendirilmesi, enfeksiyöz sürecin fizyopatolojisini daha iyi anlamaya ve erken tanı konulmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca, klinik seyrin izlenmesi ve prognozun öngörülmesinde de yardımcı olabilir. Bu bağlamda, CGRP ve SP, POM hastalarında hem tanısal hem de prognostik değer taşıyabilecek biyobelirteç adayları olarak öne çıkmaktadır. Bu hipotezin doğrulanması için, santral sinir sistemi enfeksiyonlarını ve cerrahi sonrası inflamatuvar yanıtı hedef alan daha geniş örneklem sayısına sahip, kontrollü klinik çalışmalar büyük önem taşımaktadır.

Bu tez çalışmasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı'na bağlı Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) izlenen POM tanılı hastalarda CGRP ve SP düzeylerinin hem serum hem de BOS'ta değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Elde edilecek veriler ışığında, CGRP ve SP düzeylerinin POM'un tanı, izlem ve prognoz süreçlerinde biyobelirteç olarak kullanılabilirliği araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menenjit Tanımı ve Epidemiyolojisi

Menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen dura, araknoid ve pia mater membranlarının enfeksiyöz (bakteriyel, viral, fungal, parazitik) ya da enfeksiyöz olmayan (ilaçlar, romatolojik hastalıklar, neoplazmlar) nedenlerle oluşan inflamasyondur [1]. Menenjitin ateş, baş ağrısı, mental durum değişikliği gibi belirtileri birçok medeniyette gözlemlenmiş ve tarih boyunca sayısız eski metinde kaydedilmiştir. Ancak, İskoç cerrah John Abercrombie 1828'de bu durumu menenjit olarak tanımlamıştır [6]. Bu tanımlama ile, menenjit modern nörolojik sınıflandırmalar içerisinde ayrı bir enfeksiyon hastalığı olarak ele alınmıştır.

Tanı teknikleri, tedavi yöntemleri ve aşılama programlarında önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen menenjit dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Menenjitin görülme sıklığı coğrafya, yaş ve sosyoekonomik koşullara göre değişebilse de mortalite ve morbiditesi yüksektir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde sağlık hizmetlerine erişimin sınırlı olması, erken tanı olanaklarının kısıtlılığı ve aşılama oranlarının yetersizliği, menenjite bağlı ölüm ve sekel oranlarını artırmaktadır. Dünya genelinde 2019 yılı itibarıyla tüm nedenlere bağlı menenjit vakaları 2,51 milyon olarak bildirilmiş olup yaklaşık 236 bin vakada mortalite ile sonuçlanmıştır [7]. Türkiye’de de menenjit bildirilmesi zorunlu hastalıklar listesinde olup izlenmektedir. Ülkemizde bakteriyel menenjit olguları 2000’li yılların başında daha yüksek oranlara sahipken, 2006 yılında uygulamaya giren Haemophilus influenzae tip b aşısı ile birlikte bu oranlarda belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir. Bunu takiben, pnömokok ve meningokok aşılarının da Ulusal Aşı Takvimi’ne eklenmesiyle özellikle çocukluk çağı menenjitlerinde önemli bir azalma sağlanmıştır [8]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, aşılama programlarının yaygınlaştırılması sayesinde beş yaş altı çocuklarda menenjite bağlı morbidite ve mortalitenin anlamlı ölçüde azaldığını göstermektedir [9,10]. Ancak, erişkin popülasyonda ve immün sistemi baskılanmış bireylerde menenjit riski devam etmekte ve bu durum hastalığın farklı yaş gruplarında izlenmeye devam etmesini zorunlu kılmaktadır.

2.2. Menenjit Sınıflaması ve Risk Faktörleri

Menenjit, etken mikroorganizmaya, klinik seyir süresine ve bulaş yoluna göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir (Tablo 2. 1) [11-14]. Etiyolojiye göre sınıflandırmada menenjit, mikrobiyal etkenlerin yol açtığı enfeksiyöz formlar ile enfeksiyon dışı nedenlere bağlı non-enfeksiyöz formlar olmak üzere iki ana kategoride incelenir. Enfeksiyöz menenjitler; bakteriyel, viral, tüberküloz, fungal ve parazitik etkenlere göre alt sınıflara ayrılır. Bakteriyel menenjit ani başlangıçlı, hızlı ilerleyen ve ciddi klinik tabloya neden olan menenjit türüdür. Yetişkinlerde *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* en sık etkenlerdir [15,16]. Viral menenjit çoğunlukla Enterovirüslerle ilişkilidir ve diğer türlere kıyasla daha hafif seyir gösterir [17,18]. Fungal menenjit ise genellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkar ve *Cryptococcus neoformans* bu grubun en yaygın etkenidir [19]. Parazitik ve tüberküloz menenjit daha nadir görülür ve çoğu zaman subakut veya kronik seyir izler. *Mycobacterium tuberculosis* kaynaklı menenjit özellikle tedavi edilmediğinde ciddi nörolojik hasara yol açabilir [20]. Menenjit, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz), malignite (leptomeningeal karsinomatozis, lenfoma), ilaç kaynaklı reaksiyonlar (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, intravenöz immünoglobulin tedavisi), travmatik beyin hasarı veya intrakranial girişimler sonrası inflamasyon gibi enfeksiyöz olmayan süreçlerden de kaynaklanabilir ve bu grup non-enfeksiyöz menenjitler olarak değerlendirilir [21,22].

Klinik seyre göre menenjit akut ve subakut/kronik olarak sınıflandırılır. Akut menenjit saatler ya da günler içinde hızlı başlangıç gösterir ve özellikle bakteriyel menenjit bu grupta yer alır. Subakut ve kronik menenjitler ise haftalar veya aylar içinde gelişir ve genellikle tüberküloz, fungal enfeksiyonlar veya bazı parazitik etkenlerle ilişkilidir [12,23].

Bulaş kaynağına göre ise menenjit toplum kökenli ve hastane kökenli olarak iki temel grupta değerlendirilir. Toplum kökenli menenjitler çoğunlukla spontan gelişirken, hastane kökenli menenjitler özellikle nöroşirürjik girişimler ve yoğun bakımda uzun süreli yatışla ilişkilidir [24-26].

Tablo 2. 1. Menenjit sınıflandırılması

Sınıflandırma	Alt Başlık	Açıklama
Etyolojiye Göre	Bakteriyel	Hızlı ve ciddi klinik seyrlidir.
	Viral	Genellikle iyi klinik seyrlidir.
	Fungal	Genellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde görülür.
	Parazitik/Tüberküloz	Nadir, subakut veya kronik seyir gösterebilir.
	Non-enfeksiyöz	Otoimmün hastalıklar, ilaçlar, travmatik beyin hasarı, intrakranial girişimler
Klinik Seyire Göre	Akut	Saatler-günler içinde ortaya çıkar.
	Subakut/Kronik	Haftalar veya aylar içinde gelişir.
Bulaş Kaynağına Göre	Toplum kökenli	Spontan gelişen vakalar.
	Hastane kökenli	Özellikle nörocerrahi sonrası gelişen olgular.

2.2.1. Menenjit Risk Faktörleri

Menenjit etiyolojisinde yer alan mikroorganizmalar kadar, hastalığın gelişimine zemin hazırlayan bireysel ve çevresel faktörler de klinik sürecin belirleyicisi konumundadır. İmmün sistemi baskılanmış bireyler, menenjit açısından en yüksek risk grubunu oluşturur. HIV/AIDS, maligniteler, organ transplantasyonu veya immüsupresif tedavi öyküsü bulunan hastalarda özellikle fungal (örn: *Cryptococcus neoformans*) ve tüberküloz menenjit insidansında belirgin artış gözlenmektedir [20,27]. Benzer şekilde, konjenital immün yetmezlikler ya da kompleman sistemi defektleri bulunan bireylerde de bakteriyel menenjite yatkınlık artar [28,29].

Yaş, menenjit riskini belirleyen temel demografik faktörlerden biridir. Yenidoğanlar, beş yaş altı çocuklar, yaşlı bireyler ve genç erişkinler fizyolojik veya çevresel nedenlerle enfeksiyona karşı daha duyarlıdır [30,31]. Özellikle yenidoğan döneminde plasental geçişle veya doğum kanalından bulaşan patojenler, neonatal menenjit gelişimine neden olabilir [32]. Ayrıca splenektomi gibi durumlardan sonra, özellikle enkapsüle bakterilere (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*) karşı immün yanıt zayıfladığı için invaziv menenjit riski anlamlı ölçüde artmaktadır [33].

Kalabalık yaşam koşulları da menenjit epidemiyolojisinde kritik bir yer tutar. Özellikle öğrenci yurtları, askeri birlikler, sığınmacı kampları gibi toplu yaşam alanlarında, damlacık yoluyla bulaşan *Neisseria meningitidis* gibi etkenlerin yayılımı kolaylaşmaktadır. Bu gruplarda profilaktik aşılama ve yakın temaslı takibi hayati önem taşımaktadır. Aynı şekilde, düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz hijyen koşulları, sağlık hizmetlerine erişim güçlüğü ve düşük aşılama oranları da menenjit insidansını artıran sosyal belirleyiciler arasında yer alır [34,35]. Ayrıca kraniyal cerrahi öyküsü, BOS sızıntısı, şant ya da nörocerrahi implant bulunması ve otit, sinüzit, mastoidit gibi durumlar menenjit gelişimini kolaylaştıran önemli predispozan faktörler arasında yer alır [2,36].

2.3. Postoperatif Menenjit

POM, genellikle intrakraniyal cerrahi müdahaleler veya invaziv nöroşirürjik işlemler sonrasında gelişen yaşamı tehdit eden hastane kökenli bir enfeksiyon

türüdür. Bu enfeksiyon, dura materin cerrahi olarak açılması ya da BOS'a doğrudan temas sağlayan girişimlerin ardından ortaya çıkar [2]. Kraniotomi, spinal cerrahi, ventriküloperitoneal şant yerleştirilmesi ve derin beyin stimülasyonu gibi işlemler bu bağlamda en sık ilişkili prosedürlerdir [37,38]. POM, etiyolojik açıdan enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olmak üzere iki ana grupta değerlendirilebilir [38]. Enfeksiyöz POM, meninks bariyerinin cerrahi girişimle bozulması sonucu bakteriyel patojenlerin BOS'a ulaşmasıyla meydana gelir [34]. Bu form genellikle nozokomiyal kaynaklıdır ve en sık izole edilen mikroorganizmalar arasında Koagülaz negatif stafilokoklar, metisiline dirençli Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa ve diğer gram negatif basiller yer alır [39]. Enfeksiyon riski, cerrahi sürenin uzunluğu, BOS kaçağı, implant kullanımı, sterilizasyon protokollerinin yetersizliği ve hastanın immun sisteminin durumuna bağlı olarak artar [24,40]. Non-enfeksiyöz POM ise enfeksiyon bulgusu olmaksızın gelişen inflamatuvar yanıttır. Bu tabloda BOS kültürleri genellikle negatiftir. Non-enfeksiyöz POM'un etiyolojisinde cerrahi girişim sırasında subaraknoid alana kaçan kan ürünleri, yabancı cisim reaksiyonları, kullanılan malzemelere (örn: dural greft, şant materyali) karşı gelişen immün yanıtlar, BOS irritasyonu ve bazı durumlarda perioperatif kullanılan ilaçların (örneğin: intratekal antibiyotikler veya anestezipler) neden olduğu toksik etkiler rol oynayabilir [38,41].

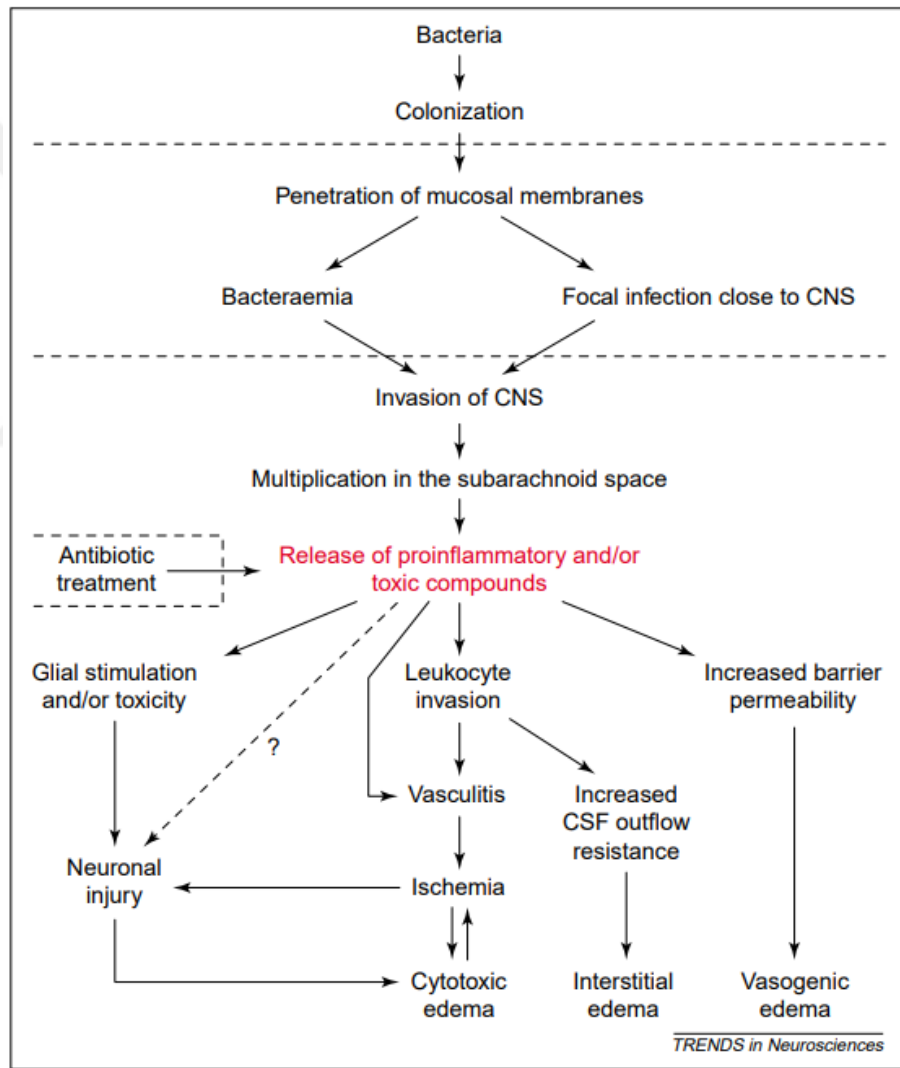
POM, nöroşirürji hastalarında mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Ayrıca, bu durum hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olarak sağlık sistemleri üzerinde ek yük oluşmasına neden olabilir [40,42]. Literatürde POM gelişme oranı %0,1 ile %10 gibi geniş aralıkta bildirilmiş olup merkezler arasında büyük farklılıklar göstermektedir [43-45]. Gerçek oranlar muhtemelen cerrahi endikasyonlar, altta yatan tıbbi durumlar ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yerel olarak uygulanmasına bağlıdır. Son yıllarda nöroşirürji prosedürleri sırasında yabancı cisim implantasyon sıklığının artması nedeniyle POM gelişme oranında artış mevcuttur [46]. Eksternal ventriküler drenaj (EVD) ve lomber drenaj (LD) gibi BOS drenaj sistemleri, özellikle intrakraniyal basınç yönetimi amacıyla YBÜ ve nöroşirürji pratiğinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu sistemlerin varlığı hayat kurtarıcı olmakla birlikte enfeksiyon gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür

[47,48]. BOS drenaj sistemlerinin kullanıldığı hastaların kullanmayan hastalara göre 9,4 kat daha yüksek menenjit riski altında olduğu Richardson ve ark.'nın çalışmasında bildirilmiştir [49]. Bu enfeksiyonlar drenaj sisteminin yerleştirilmesi veya postoperatif dönemde manipülasyonu sırasında deri florası ile kateter kolonizasyonundan kaynaklanabilir. Özellikle invaziv girişimlerin sıklığı, drenaj sisteminin takılma süresi, sistemin açık devre ile çalışması ve sağlık personeli kaynaklı kontaminasyon enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır [47,48]. Bu nedenle, drenaj sistemlerinin mümkün olan en kısa sürede çıkarılması, kapalı devre sistemlerin tercih edilmesi ve katı aseptik protokollere uyulması enfeksiyon kontrolü açısından kritik öneme sahiptir.

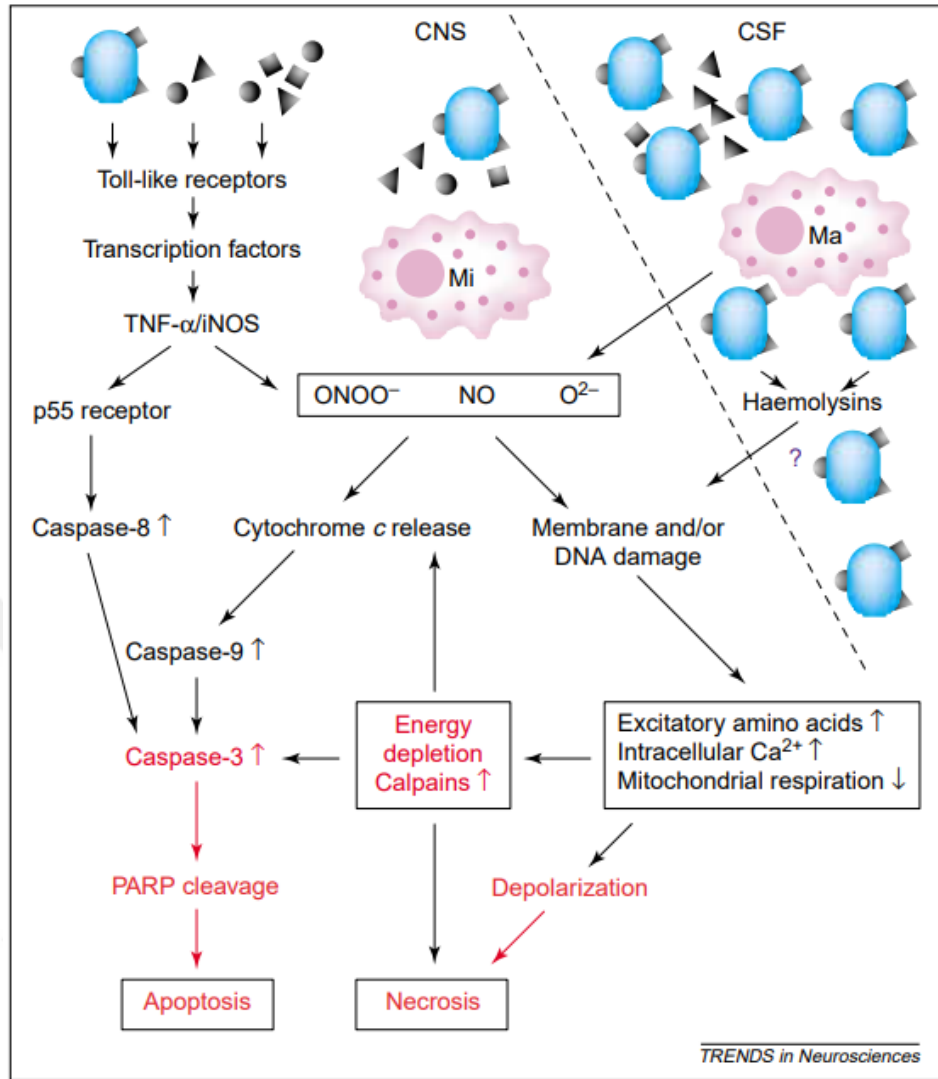
2.3.1. Postoperatif Menenjit Patogenezi

POM'un patogenezi, yalnızca mikrobiyal invazyonla sınırlı olmayıp, cerrahi travma, bariyer bütünlüğünün bozulması, invaziv cihaz kullanımı ve nöroinflamatuvar süreçlerin birleşik etkisiyle şekillenen kompleks bir süreçtir. Cerrahi müdahale sonrası kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozulur ve bu durum, periferik mikroorganizmaların santral sinir sistemine geçişine olanak sağlar. Kan beyin bariyerinin yapısal hasarı, endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantıların zayıflamasına ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olur. Bu bozulma, hem enfeksiyöz ajanların BOS'a ulaşmasını kolaylaştırmakta hem de inflamatuvar hücre infiltrasyonunu tetiklemektedir [50]. Bu süreçte Toll-like reseptörler bakteriyel bileşenleri tanıyarak nükleer faktör-kappa B yolunu aktive eder ve proinflamatuvar sitokinlerin salıverilimini başlatır. Ortaya çıkan sitokin yanıtı, endotel geçirgenliğinde belirgin artışa, lökosit infiltrasyonunun güçlenmesine ve nitrik oksit ile reaktif oksijen türlerinin üretiminin yükselmesine yol açar. Bu moleküllerin birikimi sonucunda oluşan sitotoksik mikroçevre, nöronal hasarı derinleştirir, nörodejeneratif süreçleri tetikler ve POM'da görülen klinik sekellerin patofizyolojik temelini oluşturur [51-53]. Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması, ödem oluşumunu kolaylaştırır. Bu vazojenik ödem, serum proteinlerinin ve hücre dışı sıvıların BOS'a geçişini artırarak intrakraniyal basıncı yükseltir. Lökositlerin (özellikle nötrofillerin) BOS'a infiltrasyonu, meninkslerde vaskülit gelişimine ve BOS dolaşımının bozulmasına neden olur. Bu da BOS çıkış

dirençlerini artırarak interstisyel ödem oluşumunu tetikler. Vaskülit ve mikrosirkülasyon bozukluğu, meninkslerde ve beyin parankiminde iskemiye yol açar. Bu iskemik süreç, hücresel ATP eksikliğine ve sitotoksik ödem oluşumuna neden olur. Bu süreç nöronal ölümün başlıca mekanizmalarındandır. Glial hücrelerin aktivasyonu veya toksik etkilenmesi, doğrudan nöronal hasara katkıda bulunur. Bu, mikrogliyal aktivasyon ve astrositik cevaplarla birlikte gerçekleşir. Özellikle uzun süren inflamasyon, kalıcı nörolojik hasarla sonuçlanabilir [54] (Şekil 2. 1 ve Şekil 2. 2).



Şekil 2. 1. Menenjitte patofizyolojik olayların kaskadı [54]



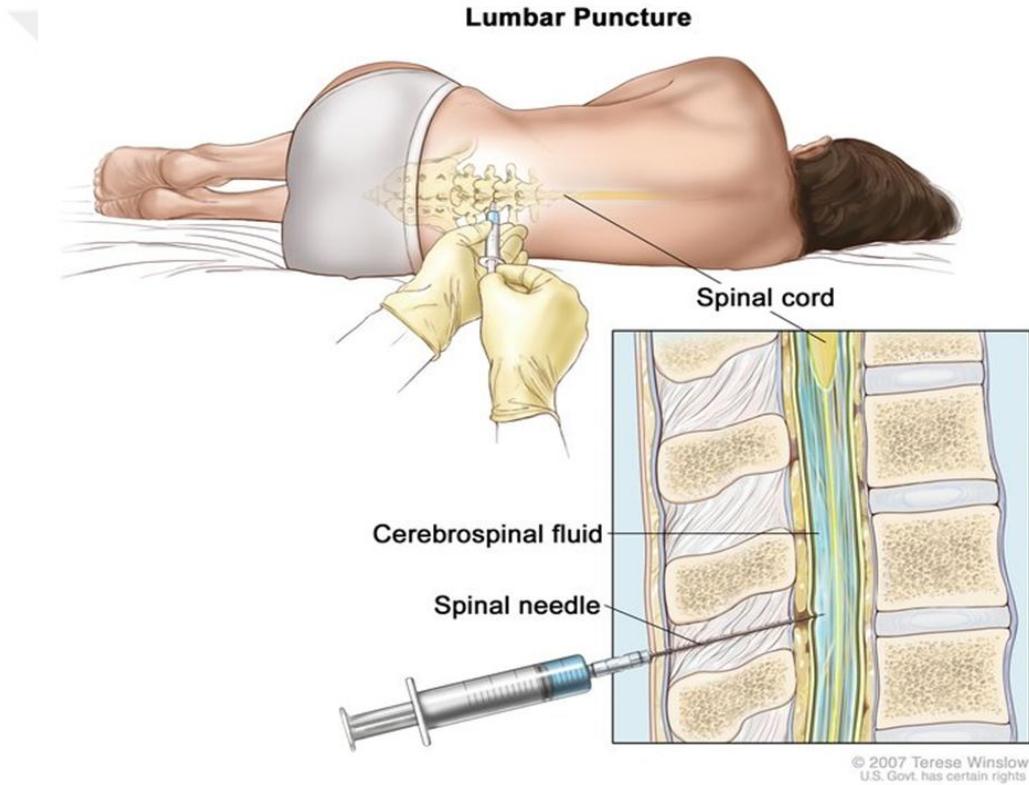
Şekil 2. 2. Menenjitte inflamasyon mekanizmaları [54]

2.3.2. Postoperatif Menenjit Tanısı

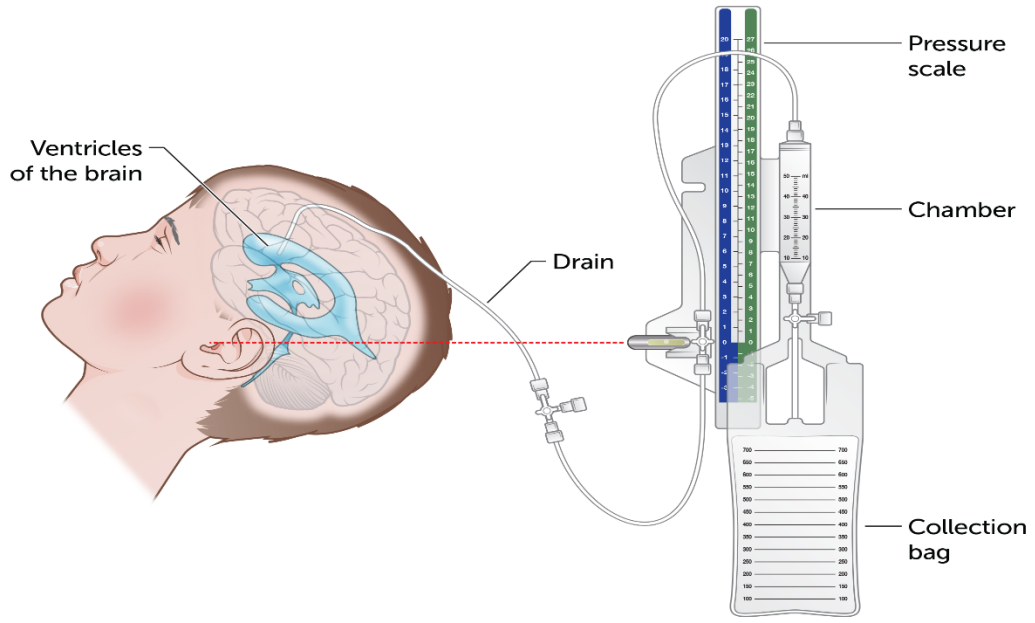
POM tanısı zorlayıcıdır çünkü postoperatif dönemde gelişen non-spesifik semptomlar, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz menenjit ayrımını güçleştirir. Bu ayrım hem tanısal hem de tedavi yönünden büyük önem taşır çünkü non-enfeksiyöz menenjitte ampirik antibiyotik süresi daha kısa olabilirken, enfeksiyöz formda bakteriyel etkeneye yönelik stratejiler uygulanmalıdır. Bu nedenle multidisipliner değerlendirme, ileri tanı yöntemleri ve dikkatli klinik gözlem kritik öneme sahiptir. POM'un tanısı; klinik bulgular, BOS analizi, mikrobiyolojik testler ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesine dayanır [2].

Ateş, bilinç düzeyinde değişiklik, ense sertliği ve çeşitli nörolojik bozulmalar menenjitin temel klinik belirtileri arasında yer alır. Bu belirtiler, hem enfeksiyöz hem de non-enfeksiyöz menenjit vakalarında gözlemlenebilir. Ancak enfeksiyöz menenjitte bu belirtiler genellikle daha hızlı başlangıçlıdır ve daha şiddetli klinik seyirle ilişkilidir. Öte yandan, bu belirtilerin hiçbirinin görülmediği menenjit olguları oldukça nadirdir ve genellikle tanı açısından önemli güçlükler doğurur [38,46].

Lomber ponksiyon veya mevcutsa EVD/LD üzerinden alınan BOS örneklerinin analizi POM tanısının ve etyolojik ayrımının temelini oluşturur (Şekil 2. 3 ve Şekil 2. 4.).



Şekil 2. 3. Lomber ponksiyon [55]



Şekil 2. 4. Eksternal ventriküler drenaj sistemi [56]

BOS incelemesinde öncelikle lökosit sayısı, protein konsantrasyonu, glukoz ve laktat düzeyleri değerlendirilir. BOS'ta artmış lökosit sayısı (pleositoz), santral sinir sistemi düzeyinde inflamatuvar yanıtı yansıtır. Bununla birlikte, lökositozun mevcut olmaması menenjit olasılığını azaltmakla birlikte, tanıyı dışlamak için yeterli değildir. Lökosit türü de ayırıcı tanıda önem taşır. Nötrofil predominansı çoğunlukla bakteriyel etiyolojiyi desteklerken, lenfosit baskınlığı viral ya da tüberküloz menenjitini düşündürebilir. Ancak bu hücresel dağılımın etiyolojik belirleyicilik açısından sınırlı özgüllük taşıdığı, klinik bağlamla birlikte yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca, BOS'taki protein, glukoz ve laktat düzeyleri menenjitin etyolojisi hakkında önemli ipuçları sunsa da, bu parametrelerin tek başına tanısal kesinlik sağlamadığı göz önünde bulundurulmalıdır [2,46,57]. BOS glukoz düzeyi serum glukozu ile orantılıdır. Bu nedenle BOS glukoz düzeyinin değerlendirilmesinde, eş zamanlı ölçülen serum glukozu ile birlikte BOS/serum glukoz oranı hesaplanmalıdır. Normalde bu oran 0,6'nın üzerindedir. Bakteriyel menenjitlerde glukoz tüketiminin artmasına bağlı olarak bu oran genellikle 0,4'ün altına düşer. Buna karşılık viral menenjitlerde BOS glukozu çoğunlukla normaldir veya yalnızca hafif düşüktür. Bu nedenle BOS/kan glukoz oranı, menenjitin ayırıcı tanısında değerli bir biyokimyasal göstergedir [57,58]. BOS laktat düzeyi ise

özellikle antibiyotik tedavisine başlanmadan önce değerlendirilmişse, bakteriyel menenjit ayrımında yüksek duyarlılık ve özgüllük sunar [59-61]. BOS laktat düzeyleri genellikle 1,2 ile 2,1 mmol/L arasında seyreder, ancak fizyolojik koşullarda bu değerler 0,6 ile 3,1 mmol/L aralığında değişkenlik gösterebilir. Menenjitli hastalarda serebral perfüzyonun azalması ve oksijen kullanımındaki bozulma, beyin dokusunda anaerobik glikolizi tetikler. Bu durum da BOS'ta laktat birikimine neden olabilir [62]. Bakteriyel enfeksiyonlarda laktat genellikle 3,5 mmol/L'nin üzerine çıkar [59]. BOS laktat düzeyleri, özellikle bakteriyel ve viral menenjit ayrımında tanısal değere sahip olsa da POM tanısı bağlamında bazı sınırlılıklar taşır. Öncelikle, cerrahi sonrası dönemde travma, subaraknoid kanama veya beyin dokusundaki iskemi gibi nedenlerle BOS laktat düzeyleri enfeksiyon olmaksızın da yükselebilir. Bu durum, laktat artışının enfeksiyöz süreçlere özgüllüğünü azaltır. Ayrıca, BOS örneklemesinden önce antibiyotik başlanmış hastalarda laktat düzeylerinin normale yaklaşması tanının gecikmesine neden olabilir. Laktat düzeyleri aynı zamanda nöroşirürjik girişim sırasında kullanılan materyallerin BOS'ta oluşturduğu irritasyonla da etkilenebilir. Bu nedenle, BOS laktat düzeyleri tanısal süreçte yardımcı olmakla birlikte, tek başına POM tanısı koydurucu değildir. Klinik bulgular ve diğer BOS parametreleriyle birlikte değerlendirilmesi gereklidir [62,63].

Gram boyama, BOS kültürü ve moleküler testler (PCR gibi) enfeksiyöz POM'un etkenini saptamak için kullanılır. Ancak postoperatif dönemde ampirik antibiyotik tedavisine başlanmış hastalarda kültürler sıklıkla negatif kalabilir. Bu nedenle, moleküler yöntemler (16S rRNA PCR, multiplex PCR panelleri) enfeksiyonun doğrulanmasında giderek artan şekilde kullanılmaktadır. POM tanısında karşılaşılan güçlükler nedeniyle, santral sinir sistemi kaynaklı inflamasyonu yansıtan interlökin-6, interlökin-8 ve tümör nekroz faktör-alfa gibi sitokinlerin, BOS ve serumdaki düzeyleri ölçülerek tanısal süreçte kullanılması son yıllarda dikkat çeken araştırma alanlarından biri olmuştur. Ancak rutin uygulamada yerini alabilmesi için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır [2,46]. BOS analizine göre menenjit ayırıcı tanısı Tablo 2. 2 ve Tablo 2. 3'te özetlenerek sunulmuştur.

Tablo 2. 2. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz postoperatif menenjit BOS ayırıcı tanısı [64,65]

Parametre	Enfeksiyöz	Non-enfeksiyöz
Lökosit	>100/mm ³ , nötrofil baskın	<100/mm ³ , lenfosit baskın
Protein	>50 mg/dL	Hafif artmış
Glukoz	<40 mg/dL	Normal
Laktat	>3,5 mmol/L	Normal
Gram boyama	Sıklıkla pozitif	Negatif
Kültür	Pozitif	Negatif

Tablo 2. 3. Farklı menenjit etkenlerinde BOS'ta ayırıcı tanı [57]

Parametre	Normal	Bakteriyel	Viral	Tüberküloz	Fungal
Görünüm	Berrak	Bulanık Pürülan	Berrak	Berrak Bulanık	Berrak Bulanık
Lökosit	<5/mm ³	>100/mm ³	5-1000/mm ³	5-500/mm ³	5-500/mm ³
Baskın hücre tipi	-	Nötrofil	Lenfosit	Lenfosit Erken dönem nötrofil olabilir	Lenfosit
Protein	<40 mg/dL	Artmış	Hafif artmış	Belirgin artmış	Artmış
Glukoz	40-80 mg/dL	Çok düşük	Normal Hafif düşük	Çok düşük	Düşük

BOS/serum glukoz oranı	>0,6	Çok düşük	Normal Hafif düşük	Çok düşük	Düşük
-------------------------------	------	-----------	-----------------------	-----------	-------

Klinik kılavuzlar, menenjit tanısında yalnızca kan testlerine güvenmenin yeterli olmayacağını çünkü bu konuda yüksek düzeyli kanıta dayalı verilerin sınırlı olduğunu belirtmektedir [26,66,67]. Bununla birlikte, POM sistemik immün yanıtını da tetikleyebildiği için, bazı araştırmalarda periferik kanda ölçülen biyokimyasal belirteçlerin enfeksiyon varlığını öngörüp öngöremeyeceği incelenmiştir [68,69]. Menenjit de dahil olmak üzere akut başlangıçlı enfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyleri genellikle yükselir [16]. Nötrofil baskınlığına eşlik eden periferik lökosit artışı ve yüksek serum prokalsitonin (PCT) düzeyleri, altta yatan bakteriyel enfeksiyon olasılığını destekler. PCT, sistemik bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak kanda artış gösteren bir peptiddir ve viral enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde özellikle yararlıdır [46]. BOS’da PCT düzeylerinin ölçümü de mümkün olmakla birlikte, tanısal olarak en sık kullanılan parametre serum düzeyidir. PCT, CRP ve lökosit gibi diğer inflamatuvar belirteçlere kıyasla daha yüksek özgüllüğe sahip bir biyobelirteç olarak kabul edilir [70].

POM tanısında, kan kültürü de önemli bir tamamlayıcı tanı aracıdır. Akut menenjit şüphesi bulunan tüm hastalarda kan kültürleri, mümkün olan en kısa sürede ve ideal olarak antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır [16,26,66]. Bu yaklaşım, etken mikroorganizmanın izole edilerek antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasını mümkün kılar ve ampirik tedavinin hedefe yönelik tedaviye çevrilmesinde kritik rol oynar. POM olgularında kan kültürlerinin pozitiflik oranı, BOS kültürlerine kıyasla daha düşük olmakla birlikte, özellikle BOS’tan izole edilemeyen mikroorganizmaların saptanmasında ve sistemik enfeksiyonun değerlendirilmesinde önemlidir [46].

POM tanısında nörogörüntüleme yöntemleri, hem komplikasyonların saptanmasında hem de ayırıcı tanı sürecinde önemli katkı sağlar. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle klinik bulguların net olmadığı durumlarda ve lomber ponksiyon öncesinde kafa içi basınç artışı şüphesinin bulunduğu hastalarda ilk basamak değerlendirme araçlarıdır [2,46]. Kontrastlı MRG, meninkslerin anormal kontrast tutulumu (meningeal enhancement), subdural efüzyon, ventrikülit veya apse gibi menenjitte bağlı komplikasyonları ortaya koymada BT'ye göre daha duyarlıdır [71]. Ayrıca, ventrikülomegali, intrakranial hemoraji veya yer kaplayan lezyonların varlığı, tanıya yönelik yaklaşımı doğrudan etkileyebilir. Nörogörüntüleme aynı zamanda lomber ponksiyon kontrendikasyonu oluşturan durumların saptanmasında da kritik öneme sahiptir. Özellikle BOS drenaj sistemlerinin (EVD veya LD) yerleştirildiği hastalarda, dren çevresinde gelişen enfeksiyon odaklarının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önerilmektedir [26]. Ancak, görüntüleme bulgularının menenjitte özgül olmadığı ve klinik ile laboratuvar bulgularla birlikte yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır.

2.3.3. Postoperatif Menenjit Tanı Kriterleri

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA) gibi kurumlar POM tanısı için farklı kriterler önermektedir. Bu kriterler aşağıdaki Tablo 2. 4'te özetlenmiştir.

Tablo 2. 4. Postoperatif menenjit tanı kriterleri [26,72,73]

Kriter Seti	Tanı Ölçütleri	Açıklama
CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	- Pozitif BOS kültürü - BOS'ta artmış lökosit ($>100 \text{ mm}^3$) - Düşük glukoz - Artmış protein - Nötrofil baskınlığı - Enfeksiyöz cihaz varlığı (şant, EVD)	Nozokomiyal menenjit tanımında sık kullanılır. Kültür pozitifliği tanının temelidir.

IDSA (Infectious Diseases Society of America)	- Klinik şüphe (ateş, ense sertliği, bilinç değişikliği) - BOS parametrelerinde değişiklik (lökositöz, hipoglukoraji, hiperproteinoraji) - BOS kültüründe patojen varlığı veya şüphesi	Klinik kılavuzlara dayalı olarak invaziv girişim sonrası menenjit olasılığını yönetir.
Çin Nörokritik Uzmanlar Komitesi	- Ateş > 38°C - BOS lökosit > 100/mm³ - BOS glukoz <2,2 mmol/L - BOS protein >1 g/L - Gram boyama pozitifliği veya kültür pozitifliği	Asya’da yaygın kullanılan tanı algoritmalarından biridir. Lokal epidemiyolojiye göre uyarlanmıştır.

Kısaltmalar: BOS: Beyin omurilik sıvısı, EVD: Eksternal ventriküler drenaj

POM tanısına yönelik adım adım yaklaşım, açıklayıcı biçimde Tablo 2. 5’te sunulmuştur.

Tablo 2. 5. Postoperatif menenjit tanı algoritması [26,72]

Adım	Açıklama
1.	Klinik şüphe varsa BOS örneği alınır (lomber ponksiyon, EVD veya lomber dren üzerinden).
2.	BOS’ta hücre sayısı, glukoz, protein ve laktat değerleri analiz edilir.
3.	Gram boyama ve kültür yapılır; eş zamanlı olarak moleküler tanı (PCR) testleri uygulanır.
4.	Kültür ve PCR negatifse → aseptik menenjit veya non-enfeksiyöz nedenler düşünülür.
5.	BT/MRG gibi görüntüleme yöntemleriyle apseler, ampiyem veya cihaz kaynaklı komplikasyonlar değerlendirilir.
6.	Klinik yanıt ve BOS parametrelerinin seyrine göre tedavi başlanır veya güncellenir.

Kısaltmalar: BOS: Beyin omurilik sıvısı, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

2.3.4. Postoperatif Menenjit Tedavisi ve Prognoz

POM tedavisi, ampirik antibiyotik seçimi, kültür sonuçlarına göre hedefe yönelik tedavi, destekleyici yaklaşımlar ve cerrahi girişim gereksiniminin değerlendirilmesi olmak üzere çok boyutludur.

Enfeksiyöz POM tedavisinin temelini ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler oluşturur. IDSA'nın 2017 nörocerrahi sonrası menenjit rehberinde, başlangıç tedavisi olarak vankomisin ile seftazidim, sefepim veya meropenem kombinasyonu önerilmektedir [26]. Bu yaklaşım gram pozitif koklara ve Pseudomonas başta olmak üzere dirençli gram negatif basillere karşı uygun kapsam sağlar. Kültür ve antibiyogram sonuçları elde edildikten sonra tedavi patojene göre daraltılmalı ve özellikle şant, EVD veya implant kaynaklı enfeksiyonlarda enfekte materyal mutlaka çıkarılmalıdır [24,26]. Çoklu ilaca dirençli Acinetobacter veya Pseudomonas varlığında intraventriküler kolistin veya aminoglikozid eklenmesi gerekebilir [74]. Kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre tedavi yeniden düzenlenir. Tedavi süresi genellikle 14-21 gündür ancak ventrikülit, şant enfeksiyonu veya dirençli patojen varlığında bu süre uzatılabilir [26]. Non-enfeksiyöz POM'da ise tedavide ilk olarak enfeksiyöz POM'un dışlanması gerekir. Bu süreçte ampirik antibiyotik başlanır ancak mikrobiyolojik testler negatifse tedavi kesilmelidir. Non-enfeksiyöz olgularda genellikle destek tedavi yeterli olur. Belirgin inflamasyon varlığında kısa süreli kortikosteroid kullanımı semptomları hafifletebilir. Ayrıca, nedene yönelik müdahaleler (örneğin: BOS'la temas eden irritan materyalin çıkarılması) klinik düzelmeyi hızlandırır. Non-enfeksiyöz POM genellikle kendini sınırlayan bir seyir gösterir ve prognozu enfeksiyöz olgulara kıyasla daha iyidir [21,64].

POM tedavisinde antibiyotik uygulaması kadar destekleyici tedaviler de hastalığın seyrini ve prognozunu doğrudan etkiler. Enfeksiyon sürecine bağlı gelişen sistemik ve nörolojik komplikasyonların önlenmesi amacıyla hastanın vital bulguları, bilinç düzeyi ve nörolojik muayenesi yakından izlenmelidir. Artmış intrakraniyal basınç durumunda başın 30° yükseltilmesi, yeterli sedasyon, hiperozmolar ajanlar (örneğin: mannitol veya hipertonic salin) ve gerekirse mekanik ventilasyon desteği uygulanmalıdır [16]. Sıvı-elektrolit dengesi titizlikle takip edilmeli, özellikle menenjit ile ilişkili gelişen hiponatremi gibi durumlar hızla

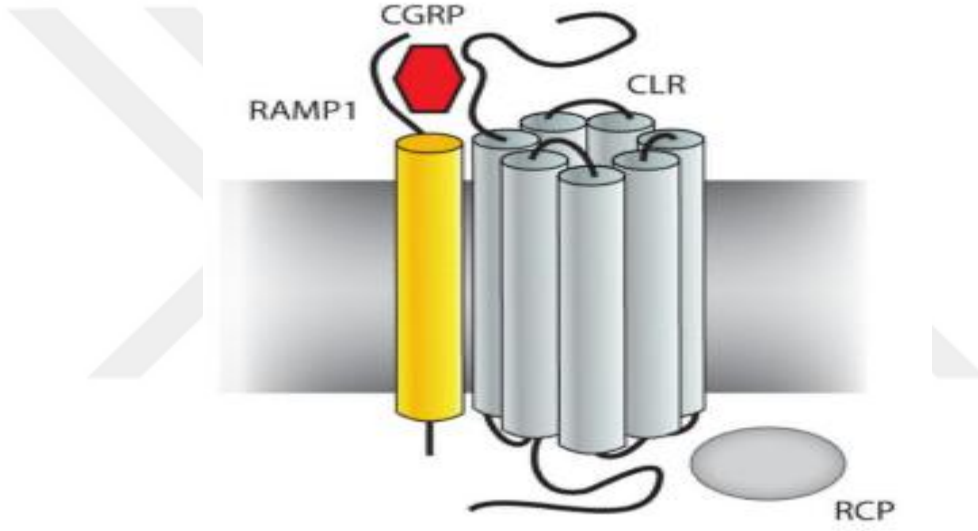
düzeltilmelidir. Ateşin kontrol altına alınması, yeterli hidrasyon sağlanması ve ağrı yönetimi de genel klinik stabilitenin korunmasında önemlidir. Nöbet geçiren hastalarda antikonvülsan tedavi başlanmalı ve gerekirse elektroensefalografi takibi yapılmalıdır. Ayrıca, immünsüpresif hastalarda veya klinik olarak ağır seyreden olgularda kortikosteroid kullanımı bazı durumlarda inflamatuvar yanıtı azaltarak sekelleri önleyebilir. Destek tedavilerin zamanında ve doğru uygulanması, antibiyotik tedavisinin etkinliğini artırır ve komplikasyon gelişme riskini azaltır [75].

POM hastalarının prognozu, enfeksiyonun tipi, tedaviye başlama süresi, etken mikroorganizmanın virülansı ve direnç durumu, hastanın yaş ve komorbiditeleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Enfeksiyöz POM olgularında, özellikle çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* veya *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram negatif patojenlerin etken olduğu durumlarda mortalite anlamlı şekilde yükselir. Ayrıca, enfekte cihazın geç çıkarılması veya yetersiz antibiyotik penetrasyonu prognozu olumsuz etkileyebilir [2,76]. Literatürde POM ile ilişkili mortalite oranları genellikle %20 ile %50 arasında bildirilmektedir [77-79]. Ancak, karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin etken olduğu bazı spesifik olgularda bu oran %60–70'e kadar yükselebilmektedir [37,80].

2.4. Kalsitonin Gen İlişkili Peptid ve Postoperatif Menenjit İlişkisi

CGRP, 37 amino asitten oluşan bir nöropeptiddir ve alternatif splicing yoluyla CALCA geni tarafından kodlanır. Bu nöropeptitin α -CGRP ve β -CGRP olmak üzere iki ana izoformu vardır. İnsanlarda α -CGRP periferik ve santral sinir sisteminde daha yaygınken, β -CGRP daha çok enterik sistemde bulunur. CGRP, başta trigeminal ganglion olmak üzere C ve A δ tipi duyuşal sinir liflerinde sentezlenir ve salındıktan sonra hedef hücrelerde reseptör aktivitesini modüle eder. CGRP reseptörü, başlıca bir kalsitonin reseptör-benzeri reseptör ve reseptör aktivitesini değiştiren protein 1 alt biriminden oluşan heteromerik bir yapıdadır (Şekil 2. 5). Bu yapı üzerinden CGRP, adenilat siklazı aktive ederek hücre içi siklik adenozin monofosfat düzeylerini artırır [81,3]. Artan siklik adenozin monofosfat, başta protein kinaz A olmak üzere çeşitli ikincil haberci sistemlerini aktive eder.

Protein kinaz A'nın aktivasyonu adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanallarının açılmasına neden olur ve düz kas gevşemesi sağlanır. Ek olarak, endotel hücrelerinde artan siklik adenosin monofosfat düzeyleri, nitrik oksit sentaz enzimini aktive ederek nitrik oksit üretimini artırır. Nitrik oksit, düz kas hücrelerinde guanilat siklaz üzerinden siklik guanozin monofosfat oluşumunu uyarır ve bu da vazodilatasyonla sonuçlanır. Bu sinyal yolları hem endotele bağımlı hem de endotelden bağımsız mekanizmaları içermekte olup CGRP'nin etkilerinin kapsamlı bir hücresel yanıt ağı üzerinden düzenlendiğini göstermektedir [82,83].

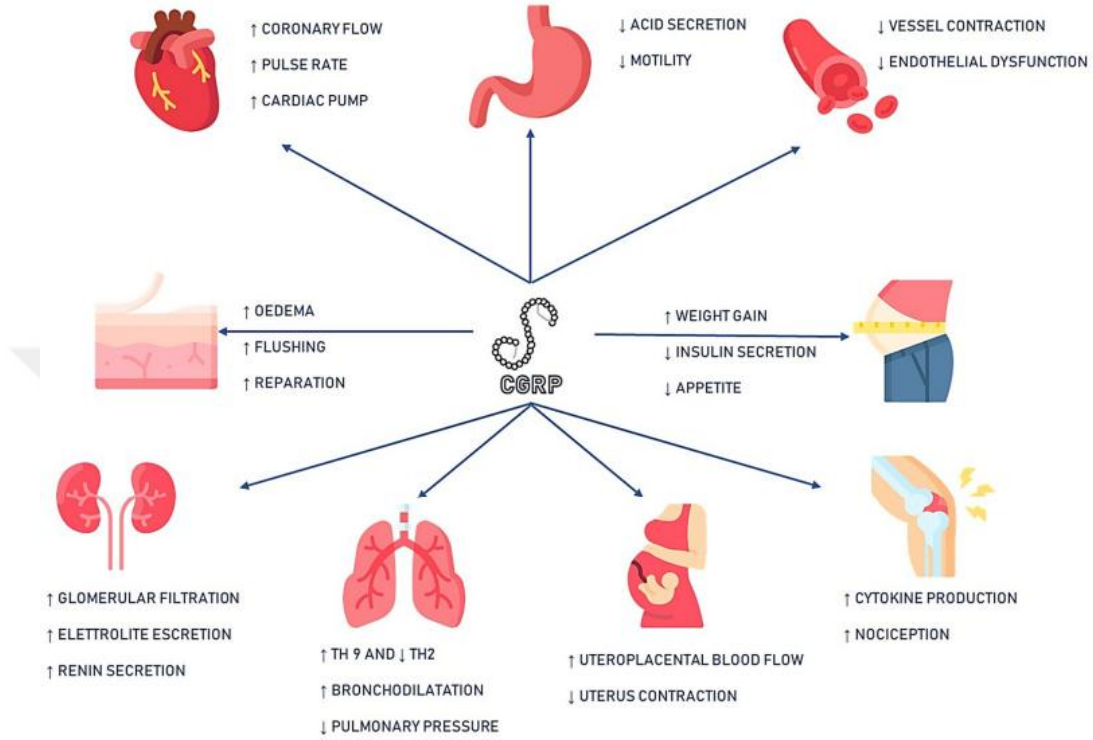


Şekil 2. 5. CGRP reseptör kompleksi [81]

Kısaltmalar: CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid, CLR: Kalsitonin reseptör-benzeri reseptör, RAMP1: Reseptör aktivitesini değiştiren protein 1, RCP: Reseptör komponent protein

Bu sinyal yolları sayesinde CGRP, başta vasküler tonusun düzenlenmesi olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar. CGRP nosisepsiyon, vazodilatasyon, metabolizma, inflamasyon ve gastrointestinal boşalma gibi çeşitli biyolojik süreçlerin düzenleyicisidir. Hücre içi siklik adenosin monofosfat düzeyindeki artış, düz kas gevşemesi, vazodilatasyon ve nörotransmitter salınımı gibi etkileri tetikler. CGRP'nin reseptörleri hem santral sinir sisteminde (örneğin: beyin sapı, spinal kord) hem de periferik sinir sisteminde (örneğin: vasküler düz kas hücreleri, immün hücreler) bulunur. Bu yaygın dağılım, CGRP'nin yalnızca ağrı iletiminde değil, aynı zamanda vasküler homeostaz, immün yanıt ve doku

iyileşmesi gibi çok sayıda biyolojik işlevde görev almasını sağlar (Şekil 2. 6) . Ağrı iletiminde aracılık etmesinin yanı sıra şimdiye kadar tanımlanmış en potent vazodilatörlerden biri olarak kabul edilmektedir [3,82].



Şekil 2. 6. CGRP'nin sistemik etkileri [82]

Kısaltmalar: CGRP: Kalsitonin gen ilişkili peptid

Nörosensöryel sistemde üstlendiği kritik işlevler, CGRP'yi nöroinflamatuvar süreçlerin temel araçlarından biri konumuna getirmiştir. Nöroinflamasyon sürecinde CGRP'nin çift yönlü bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Periferik duyuşal liflerden salındığında mast hücrelerinin aktivasyonunu tetikleyerek inflamatuvar yanıtı başlatabilir. Bu durum literatürde "nörojenik inflamasyon" kavramı çerçevesinde değerlendirilir [82]. Buna karşın, CGRP'nin immün hücre aktivitesini baskılayarak antiinflamatuvar rol üstlenebileceğini gösteren veriler de mevcuttur [5]. Bu çelişkili bulgular, CGRP'nin farklı fizyopatolojik süreçlerde değişken roller üstlenmesine neden olur. Klinik olarak CGRP'nin en iyi tanımlandığı alanlardan biri migren fizyopatolojisidir. Trigeminal sistemin aktivasyonu sonucu salınan CGRP, meningeal damarlar üzerinde

vazodilatasyona neden olur ve periferik ağrı sinyallerini güçlendirir. Bu süreç migren baş ağrısının hem oluşumunda hem de sürmesinde kritik rol oynar. Bu bilgiler doğrultusunda 1990'lı yıllardan itibaren kullanılan triptanların, CGRP salınımını baskılayarak da etki gösterdiği anlaşılmıştır. Bu farmakodinamik keşif, sonraki yıllarda doğrudan CGRP ya da reseptörlerini hedefleyen tedavi ajanlarının (örneğin: monoklonal antikorlar ve gepantlar) geliştirilmesine öncülük etmiştir. Böylece CGRP, hem temel fizyolojideki yeri hem de nörolojik hastalıklardaki rolü nedeniyle önemli bir farmakolojik hedef haline gelmiştir [82].

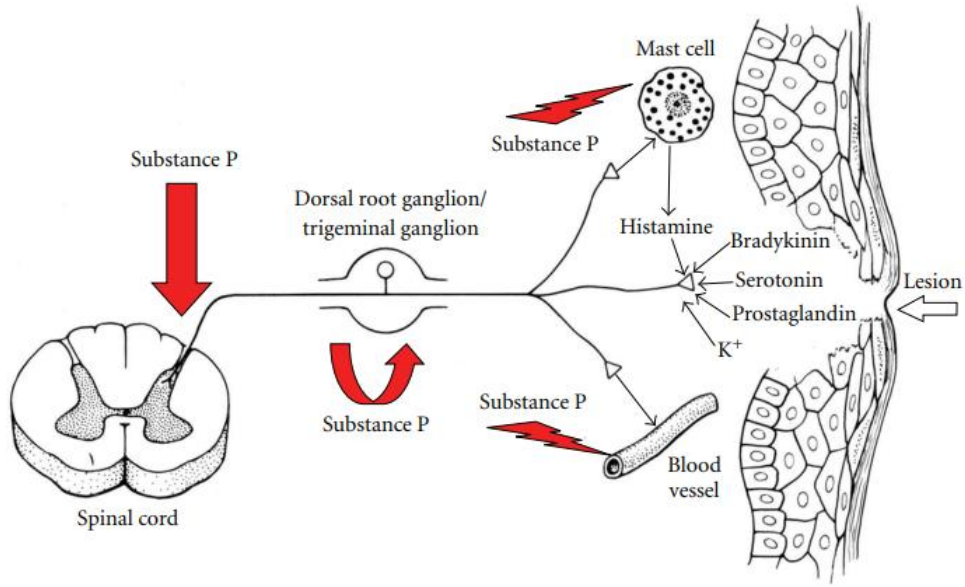
Cerrahi ve enfeksiyöz durumlarda da CGRP düzeylerinde değişiklikler görülebilir. Cerrahi travmanın duyuşal sinir uçlarını aktive etmesiyle birlikte CGRP salınımı artar. Örneğin; üçüncü molar diş çekimi yapılan hastaları içeren bir çalışmada, serum CGRP düzeylerinin cerrahi sonrası anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir [84]. Enfeksiyon bağlamında ise özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda CGRP seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Pediatrik hasta grubunda toplum kökenli pnömoni hastalarında yapılan bir çalışmada ise CGRP düzeyinin viral enfeksiyonlara kıyasla bakteriyel enfeksiyonlarda daha yüksek olduğu raporlanmıştır [85]. Bu bulgular, CGRP'nin enfeksiyonların tanısında ve inflamatuvar yükün değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Menenjit olgularında CGRP düzeylerinin nasıl değiştiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, bazı bulgular bu nöropeptidin enfeksiyon sürecinde artabileceğini düşündürmektedir. Menenjit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarında CGRP düzeylerinde değişiklik olabileceğini gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Özellikle bakteriyel menenjit hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, CGRP'nin immün sistem modülasyonuna katkı sağladığı ve sitokin fırtınasını azalttığı, böylece mortalite ve nörolojik kötüleşme oranlarını düşürdüğü rapor edilmiştir [86]. Ayrıca, bir çalışmada bakteriyel menenjitli hastalarda BOS'ta CGRP düzeylerinin yükseldiği gözlemlenmiştir [87]. Bununla birlikte, bazı klinik çalışmalarda kronik baş ağrısı veya intrakraniyal basınç artışı gibi durumlara odaklanıldığında plazma ve BOS CGRP seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu ancak bu düzeylerin daima artmış olmadığı bildirilmiştir [88]. Sonuç olarak, hem deneysel çalışmalardan hem de kısıtlı klinik verilerden yola çıkarak, POM

veya menenjit olgularında CGRP'nin serum ve/veya BOS düzeylerinin izlenmesinin, hem patofizyolojiyi anlamak hem de tanı/izlem açısından potansiyel biyobelirteç olabileceği ileri sürülebilir. Bu nedenle CGRP, POM hastalarında hem tanısal hem de prognostik bir parametre olarak değerlendirilmeye adaydır. CGRP'nin tanısal veya prognostik değerinin netleştirilebilmesi için santral sinir sistemi enfeksiyonlarını hedefleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.5. Substans P ve Postoperatif Menenjit İlişkisi

SP, taşıkinin ailesinden 11 amino asitten oluşan bir nöropeptittir ve preprotaşikininden türetilir. İmmün sistem hücreleri de dahil olmak üzere hem nöronal hem de nöronal olmayan hücreler tarafından sentezlenebilir. Merkezi ve periferik sinir sisteminde geniş dağılım gösteren SP, özellikle C tipi ve daha az olarak Aδ tipi duyuşal sinir liflerinde yoğun bulunur. En temel fizyolojik işlevi nosisepsiyon, yani ağrı iletiminin başlatılması ve sürdürülmesidir. Biyolojik etkilerini, G proteinine bağlı nörokinin reseptörleri aracılığıyla gösterir. Bu reseptörler arasında nörokinin-1, nörokinin-2 ve nörokinin-3 yer alır. SP, biyolojik etkilerini başlıca nörokinin-1 reseptörü aracılığıyla gösterir. Bu üç reseptör arasında, SP'ye en yüksek afinite gösteren reseptör nörokinin-1'dir. Bu reseptörünün aktivasyonu, fosfolipaz C yolunun uyarılması, inositol trifosfat ve diaçilgliserol üzerinden hücre içi kalsiyum artışı ile sonuçlanır. Sonuçta vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve immün hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salınması gibi etkiler tetiklenir. SP, yalnızca nosiseptif sinyallerin iletiminde değil, aynı zamanda inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. Mast hücre aktivasyonu, histamin salınımı, endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve immün hücrelerin kemotaksisi gibi süreçlerde SP'nin doğrudan etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle SP, nörojenik inflamasyonun oluşumunda kilit bir mediatör olarak kabul edilmektedir [4,89]. Nörojenik inflamasyonda SP'nin rolü Şekil 2. 7'de özetlenmiştir.



Şekil 2. 7. Nörojenik inflamasyonda SP'nin rolü [90]

Cerrahi travma sonrası doku bütünlüğünün bozulması, periferik sinir uçlarından SP salımını artırarak lokal inflamatuvar yanıtı güçlendirebilir. SP'nin, santral sinir sistemi enfeksiyonlarında özellikle de bakteriyel menenjitlerde inflamatuvar yanıtı güçlendirdiği bilinmektedir. Bakteriyel menenjit modellerinde endojen nöropeptidlerin özellikle SP ve CGRP'nin, pial arteriyollerde görülen vazodilatasyona katkı yapıp yapmadığının araştırıldığı Pfister ve ark.'nın çalışmasında SP'nin menenjitte oluşan vazodilatasyonu başlattığı bildirilmiştir [91]. Bu çalışma, menenjit patofizyolojisinde nöropeptid aracılı vasküler değişimlerin rolünü deneysel düzeyde ortaya koyan öncü çalışmalardan biridir. Özellikle, enfeksiyon kaynaklı inflamasyonun yol açtığı vasküler yanıtın sadece immün hücreler ve sitokinler ile değil, nöropeptid etkileşimleriyle de şekillenebileceğini göstermektedir. SP aracılığıyla gerçekleşen vazodilatasyon ve vasküler permeabilitedeki artış, meninkslerde ödem, kan beyin bariyeri bozulması ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi sekonder hasar mekanizmalarının tetikleyicisi olabilir. Bu da menenjit tablosunun şiddetini ve komplikasyonlarını artırabilir. Bu mekanizmaya ilişkin önemli veriler, pnömokoksik menenjit modelleriyle yürütülen hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Chauhan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, nörokinin-1 reseptörünün farmakolojik olarak antagonize edilmesinin veya genetik olarak eksik olmasının, enfeksiyon sırasında

gelişen nöroinflamasyonun şiddetini belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir [92]. Bu deneysel bulgular değerlendirildiğinde, SP ve nörokinin-1 reseptör yolunun bakteriyel menenjitin erken ve geç dönemdeki patofizyolojik süreçlerinde aktif bir aracı olduğu anlaşılmaktadır. Mevcut literatür incelendiğinde, menenjit hastalarında serum ve BOS'ta SP düzeylerinin nasıl değiştiğini değerlendiren bir klinik çalışmaya rastlanmamaktadır. Bununla birlikte, SP düzeylerinin santral sinir sistemi ile ilişkili diğer inflamatuvar durumlarda değiştiğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. Lorente ve ark.'nın çalışmasında serum SP düzeyinin şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastalarda yaralanmanın ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [93]. Yine 2019 yılında yürütülen çok merkezli ve prospektif bir başka çalışmada, Glasgow Koma Skoru (GKS) ≤ 8 olan şiddetli travmatik beyin hasarı bulunan hastalarda hem ilk gün hem de takip eden dört gün boyunca yüksek seyreden serum SP düzeylerinin erken mortalite riskiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [94]. Benzer şekilde, spontan intraserebral kanamalı hastaları değerlendiren prospektif bir gözlem çalışmasında da, mortalite gelişen olgularda serum SP düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu raporlanmıştır [95]. Bu çalışmada araştırmacılar, SP düzeyinin hastalık şiddetini yansıtabilecek bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür. Bu bulgular, SP'nin santral sinir sistemi inflamasyonuna yanıt olarak salındığını ve sistemik dolaşıma geçebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, serum ve BOS SP düzeylerinin menenjit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarında da benzer mekanizmalarla artabileceği öngörülebilir. Ancak bu varsayım, mevcut durumda yeterli klinik veri ile doğrulanmamıştır. Bu bu bilgiler ışığında, POM gibi durumlarda hem serum hem de BOS'ta SP düzeylerinin değerlendirilmesi, hem tanı koyma sürecine katkı sağlayabilecek yeni bir biyobelirteç tanımlanmasına hem de patofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına olanak tanıyabilir. Bu nedenle, SP düzeylerinin POM hastalarında değerlendirilmesi mevcut bilgi boşluğunu doldurabilecek nitelikte ve literatüre özgün katkı sağlayabilecek bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı ve Onayı

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye’deki Tıbbi Farmakoloji, Tıbbi Biyokimya ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı’nın iş birliği ile yürütülmüştür. Helsinki Deklarasyonu’nun etik standartlarına uygun olarak yürütülen çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: TBAEK- 117 Tarih:29.02.2024). Ek olarak Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kayıt protokol sistemi (Clinicaltrials.gov) tarafından tescil edildi (No.NCT06510751 Tarih: 15.07.2024). Çalışma YBÜ’de POM şüphesi ile takip edilen 18 yaş ve üzeri hastaların dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışma protokolü hakkında ayrıntılı açıklamalar yapıldıktan sonra hastadan ve/veya hastanın yakınlarından bilgilendirilmiş onam yazılı ve sözlü olarak alındı.

3.2. Çalışmaya Kabul Edilme ve Dışlama Kriterleri

Bu çalışmaya, YBÜ’de takip edilen, 18 yaş ve üzeri, nöroşirürji operasyonu geçirmiş, EVD ve/veya LD uygulanan ve herhangi bir klinik veya tanısal nedenle BOS analizi gereken hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılmayı reddeden veya yasal temsilcileri tarafından katılım onayı verilmeyen, 18 yaş altı, YBÜ’de menenjit şüphesi ile izlenen ancak nöroşirürji operasyonu geçirmemiş, EVD/LD yerleştirilmemiş hastalar ve BOS örneği alınamayan hastalar hem tanısal hem de biyobelirteç analizi yapılamayacağı için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamında hastalar, POM tanısı alıp almama durumlarına göre iki gruba ayrılarak incelendi. POM tanısı almayan hastalar kontrol grubu, tanı alanlar ise hasta grubu olarak değerlendirildi. POM tanısı hastalık kontrol merkezleri tarafından önerilen tanı kriterleri ve literatürde yer alan çalışmaların bulguları doğrultusunda aşağıdaki kriterlerden en az birinin karşılanması durumunda konulmuştur [26,37,72,96,97].

Kriter 1: Hastanın BOS kültüründe mikroorganizma/lar üremesi ve/veya

Kriter 2: Alternatif bir neden olmaksızın, hastada 38°C üzerinde ateş, baş ağrısı, ense sertliği, meningeal irritasyon bulguları, kraniyal sinir tutulumu veya

irritabilite gibi klinik semptomlardan en az birinin bulunmasıyla birlikte, aşağıdakilerden en az birinin tespit edilmesi:

- a) BOS analizinde yükselmiş lökosit (pleositoz), artmış protein düzeyi ve/veya azalmış glukoz konsantrasyonu,
- b) BOS Gram boyamasında mikroorganizma izlenmesi,
- c) Eş zamanlı olarak alınan kan kültüründe patojen mikroorganizma üremesi.

3.3. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Toplanması

Şüpheli her bir POM vakası beyin cerrahisi, enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner ekip tarafından birlikte değerlendirilmiştir. BOS örneği alınması ve POM tanısının konulmasına yönelik klinik kararlar, YBÜ en az iki yıllık deneyime sahip uzman hekimler ve ilgili öğretim üyeleri tarafından verilmiştir. Tüm EVD ve/veya LD yerleştirme işlemleri ameliyathane koşullarında uygun cerrahi asepsi antisepsi protokolleri gözetilerek beyin cerrahisi kliniği tarafından steril koşullar altında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara, nöroşirürjik girişim öncesinde anestezi indüksiyonu sırasında profilaktik amaçla seftriakson tedavisi uygulanmış ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca sürdürülmüştür. POM'a yönelik klinik şüphe doğrulandıktan sonra, tüm hastalara güncel kılavuzlar doğrultusunda uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Kültür ve antibiyogram sonuçlarının elde edilmesinin ardından ampirik tedavi sonlandırılarak izole edilen mikroorganizmaya özgü hedefe yönelik antibiyotik rejimine geçilmiştir. Ayrıca, antibiyotik tedavisinin süresi ve kombinasyonları hastanın klinik yanıtı, enfeksiyonun şiddeti, laboratuvar ve görüntüleme bulguları dikkate alınarak enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının önerileri doğrultusunda bireyselleştirilmiştir. Tedavi süresince olası antibiyotik direnç gelişimi, advers etkiler ve sekonder enfeksiyonlar düzenli olarak izlenmiştir. Bu süreçte, enfeksiyon kontrol komitesi ile iş birliği içinde sürveyans uygulamaları da yürütülmüş, üniteye gelişebilecek nozokomiyal enfeksiyon riskleri en aza indirilmeye çalışılmıştır. Böylelikle POM yönetimi, hem klinik hem de mikrobiyolojik değerlendirmeleri kapsayan bütüncül bir yaklaşım çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışma kapsamında tüm klinik ve laboratuvar verileri hastaların izlem süreci boyunca prospektif olarak kayıt altına alındı. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi), mevcut komorbid durumlar ve Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) puanları, sigara ve alkol kullanım öyküsü, YBÜ kabul tanısı, YBÜ'ye yatış anındaki Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme II (APACHE II), Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) skoru ve GKS değerleri ile birlikte hastaların intrakraniyal patolojileri, uygulanan intrakraniyal cerrahi girişim türleri ve operasyon süresi kayıt altına alındı. POM tanısı alan hastaların, tanının konulduğu gün (gün 0) ile tanı sonrası 3. gündeki APACHE II, SOFA, GKS skorları ile vücut ısısı (ateş) değerleri de analiz amacıyla sistematik olarak kayıt altına alındı. POM tanısı almayan hastalarda ise BOS örneğinin alındığı güne ait bu parametreler kaydedildi. CCI, APACHE II, SOFA, GKS skorlarının hesaplama tabloları sırası ile Tablo 3. 1, 3. 2, 3. 3 ve 3. 4'te özetlenerek sunuldu. Tüm hastalarda, tanı sürecini desteklemek ve biyobelirteç analizlerini gerçekleştirmek amacıyla alınan kan ve BOS örneklerinden elde edilen çeşitli laboratuvar parametreleri sistematik olarak kayıt altına alındı. Bu parametreler; POM tanısı alan hasta grubunda tanının konulduğu gün (gün 0) ve tanıyı izleyen 3. günde, kontrol grubunda ise BOS örneğinin alındığı gündeki veriler esas alınarak değerlendirildi. Laboratuvar verileri arasında BOS parametreleri (protein, glukoz ve elektrolitler), kan biyobelirteçleri [hemogram, glukoz, CRP, PCT, glukoz alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin, direkt bilirubin, elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, magnezyum), üre, kreatinin, albumin] ve mikrobiyolojik incelemeye ait (kültür sonuçları) veriler yer almaktadır. Ayrıca, POM tanısı alan hastalarda tanının konulduğu gün (gün 0) ve tanıdan sonraki 3. günde, kontrol grubunda ise BOS örneğinin alındığı günde elde edilen BOS ve serum örneklerinde CGRP ve SP düzeyleri enzim bağlantılı immünosorbent assay (ELISA) ile analiz edilerek kayıt altına alındı. Hastaların klinik sonuçları YBÜ'ye kabul edilmelerinden itibaren YBÜ'deki nihai sonlanımlarının (sağkalım veya mortalite) gerçekleştiği süreç boyunca değerlendirildi. Bu süreçte; sepsis/septik şok gelişimi, invaziv mekanik ventilasyon süresi, YBÜ'de kalış süresi, mortalite durumu ve ölüm nedenleri ayrıntılı olarak izlenmiş ve ilgili veriler çalışma veri setine dahil edildi.

Sepsis ve/veya septik şok tanısı, uluslararası kabul görmüş Sepsis-3 tanı kriterleri doğrultusunda konuldu [98]. Bu kriterlere göre, şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon varlığı ile birlikte SOFA skorunda ≥ 2 puanlık artış, sepsis olarak tanımlandı. Sepsis varlığında, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncını 65 mmHg ve üzerinde tutmak için vazopressör gereksinimi bulunması ve eş zamanlı olarak laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması durumu ise septik şok olarak kabul edildi.

Tablo 3. 1. CCI skortlama tablosu [99]

Yaş Skoru	
Yaş Aralığı, yıl	Puan
< 50	0
50-59	+1
60-69	+2
70-79	+3
≥ 80	+4
Komorbiditeler ve Puanlar	
Hastalık	Puan
Miyokard enfarktüsü	+1
Konjestif kalp yetmezliği	+1
Periferik vasküler hastalık	+1
Serobrovasküler olay	+1
Demans	+1
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	+1
Yumuşak doku hastalığı	+1
Peptik ülser	+1
Karaciğer hastalığı-hafif	+1
Karaciğer hastalığı-orta veya şiddetli	+3
Diyabet-komplike olmayan	+1
Diyabet-son organ hasarı	+2
Hemipleji	+2
Orta-şiddetli kronik böbrek yetmezliği	+2
Solid tümör-lokalize	+2
Solid tümör-metastatik	+6
Lösemi	+2
Lenfoma	+2
Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu	+6

Tablo 3. 2. APACHE II skörlama sistemi [100]

Puan	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal°C)	≥41	39- 40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	34-35,9	30-31,9	≤29,9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp hızı (atım/dk)	≥180	140-179	10-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solumum hızı (/dk)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
FiO ₂ ≥0,5 ise alveoler arteriyel gradient	≥500	350-499	200-349		<200				
FiO ₂ <0,5 ise alveoler arteriyel gradient					>70	61-70		55-60	<5
Arteriyel pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sodyum (mEq/L)	≥180	10-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasyum (mEq/L)	≥7,7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serum kreatinin (mg/dL)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		

Hemotokrit (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-20,9		<20
Lökosit (/mm ³ x1000)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Nörolojik puan	15- Gerçek Glaskow Koma Skoru								
(A) Akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 verinin puan toplamı)									
(B) Yaş puanları $<44= 0$ puan $45-54= 2$ puan $55-64= 3$ puan $65-74= 5$ puan $\geq 75= 6$ puan									
(C) Kronik sağlık durumu: geçmişte ciddi organ yetmezliği ve immunsupresyon varsa a) Opere edilmemiş veya acil opere edilmiş hastalar için 5 puan b) Elektif postoperatif hastalar için 2 puan									
APACHE II skoru $A0+B0+C0=$									

Tablo 3. 3. SOFA skarlama sistemi [101]

SOFA	0	1	2	3	4
Respiratuar: (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤ 100
Renal: Kreatinin/ İdrar miktarı mg/dL / mL	$<1,2$	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500 mL/gün	$\geq 5,0$ <200 mL/gün
Karaciğer: Biluribin mg/dL	$<1,2$	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥ 12
Kardiovasküler	Yok	OAB <70 mmHg	Dopamin /Dobutamin ≤ 5	Dopamin >5 Epinefrin $\leq 0,1$ Norepinefrin $\leq 0,1$	Dopamin >15 Epinefrin $>0,1$ Norepinefrin $>0,1$
Hematolojik: Trombosit	>150	100-150	50-100	20-50	<20

sayısı (x10 ³ /mm ³)					
Nörolojik: GKS skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6

Kısaltmalar: PaO₂/FiO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı/İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu, GKS: Glasgow Koma Skalası, OAB: Orta Arter Basıncı

Tablo 3. 4. GKS skortlama tablosu [102]

Göz Açma Yanıtı	
Yanıt	Puan
Spontan	4
Sözle	3
Ağrıyla	2
Yanıt yok	1
Sözel Yanıt	
Yanıt	Puan
Yönelimi tam	5
Konfüze	4
Uygunsuz kelimeler	3
Anlamsız sesler	2
Yanıt yok	1
Motor Yanıt	
Yanıt	Puan
Emirlere uygun	6
Ağrının lokalizasyonu	5
Ağrıya karşı çekilme	4
Anormal fleksiyon (dekortike)	3
Anormal ekstansiyon (deserebre)	2
Yanıt yok	1

3.4. Biyobelirteç Ölçümleri ve Laboratuvar Analizleri

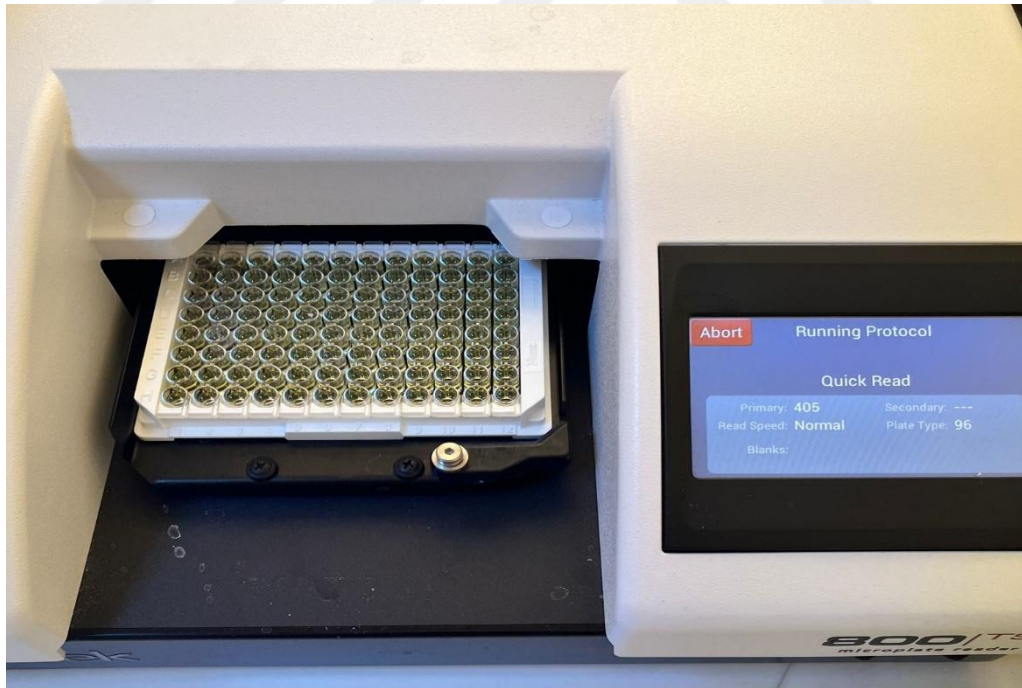
Hastalardan rutin olarak alınan BOS ve venöz kan örnekleri, klinik endikasyonlara uygun olarak ve tanı süreciyle eş zamanlı şekilde alındı. BOS örnekleri, mevcut EVD veya LD sistemlerinden aseptik koşullar altında elde edildi. Venöz kan örnekleri ise eş zamanlı olarak periferik venden alındı. Tüm örneklerin

preanalitik süreçleri, hastane biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarları ve araştırma laboratuvarı prosedürlerine uygun olarak yürütüldü.

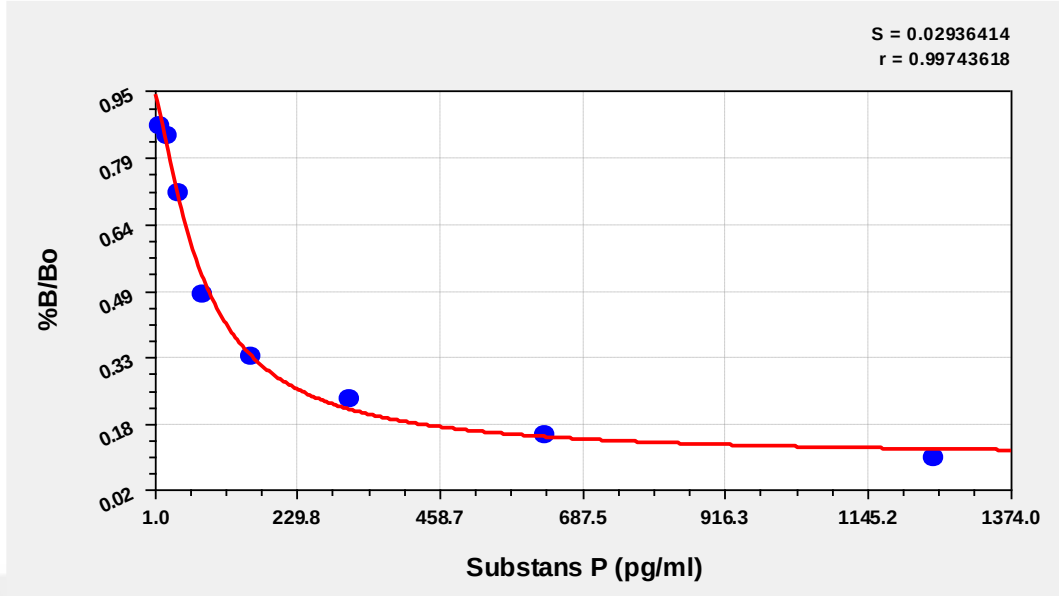
Toplanan BOS ve serum örnekleri rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik analizler için hastane merkez laboratuvarına gönderildi. K2-EDTA'lı 2 ml'lik tüpe alınan kan örnekleri pıhtı kontrolü yapılarak Sysmex® XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) analizöründe hemogram parametreleri çalışıldı. Hemoglobin, sodyum lauril sülfat kullanılarak fotometrik olarak ölçüldü. Eritrosit ve lökosit hücre sayımları ile lökosit alt tipleri, akış sitometri (flow sitometri) yöntemi kullanılarak saptandı. Trombosit sayısı ise empedans yöntemi kullanılarak tespit edildi. Glukoz, BUN (kan üre azotu), kreatinin, ALT, AST, albumin, sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum, magnezyum, CRP, BOS glukoz, BOS klorür, BOS protein analizleri, ticari kit kullanılarak Roche Cobas® c 701 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) biyokimya otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Tüm analitlere ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayısı (Coefficient of Variation= CV) değerleri <%5 idi. Serum numunelerinde PCT analizi, ticari kit kullanılarak Roche Cobas® e 801 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) otoanalizöründe elektrokemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü. Serum PCT analizi için test ölçüm aralığı: 0,02-100 ng/mL idi. Kite ait intra-assay CV değeri %2,1, inter-assay CV değeri ise %4,9 (ortalama kontrol değeri: 41,2 ng/ml) idi.

CGRP ve SP ölçümleri için gerekli olan serum ve BOS örnekleri, hastane rutin laboratuvar tetkiklerinde kullanılmak üzere alınan örneklerden arta kalan kısımlardan elde edilerek CGRP ve SP analizi amacıyla ayrıldı. Hastalardan alınan venöz kandan artan 3 mL kan örneği jel ayırıcı içeren vakumlu serum tüplerine transfer edildi. Her bir tüpe proteolitik enzim aktivitesini engellemek amacıyla 30 µL Aprotinin (Sigma-Aldrich, A6279) eklendi. Örnekler, 4000 rpm hızında 10 dakika süreyle santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar -80°C'de analiz zamanına kadar saklandı. BOS örnekleri, her biri beş mililitre hacminde olacak şekilde toplanarak içerisine 5 µL aprotinin eklendi ve -80 °C'de biyobelirteç analizine kadar uygun koşullarda korundu. Tüm örnekleme ve saklama işlemleri, biyogüvenlik düzeyi II standartlarına uygun olarak yürütüldü ve soğuk zincir bütünlüğü korundu.

Serum ve BOS numunelerinde SP düzeylerinin tayini, Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Michigan, ABD) tarafından üretilen ELISA kiti (Katalog No: 502630) kullanılarak, üretici talimatlarına uygun şekilde ELISA yöntemiyle gerçekleştirildi. Kitin test ölçüm aralığı 9,8–1250 pg/mL, duyarlılığı ise 32,9 pg/mL idi (B/Bo = %80 olarak tanımlanmıştır). Kit bileşenleri, üretici önerilerine uygun şekilde kullanılıncaya kadar -20°C’de uygun koşullarda saklandı. Analiz öncesinde, -80°C’de saklanan serum ve BOS örnekleri kontrollü koşullarda çözündürülerek oda sıcaklığına getirildi. Numuneler, kitin protokolüne uygun olarak gerekli dilüsyon işlemlerinden geçirildikten sonra çalışıldı. Standard eğriler, kit ile birlikte gelen referans standartlar yardımıyla oluşturuldu ve örneklerin optik yoğunlukları (OD) 405 nm dalga boyunda çalışan mikroparka okuyucu cihaz (BioTek ELx800) ile ölçüldü (Şekil 3. 1). Elde edilen OD değerleri, standart eğri üzerinden değerlendirilmiş ve SP düzeyleri pg/mL cinsinden hesaplandı. SP ELISA kiti standart grafiği Şekil 3. 2’ de sunuldu. Ölçüm aralığı dışında kalan değerler için analizler tekrarlandı. Tüm analiz süreci, kontaminasyon riskini en aza indirecek şekilde steril koşullarda gerçekleştirildi.

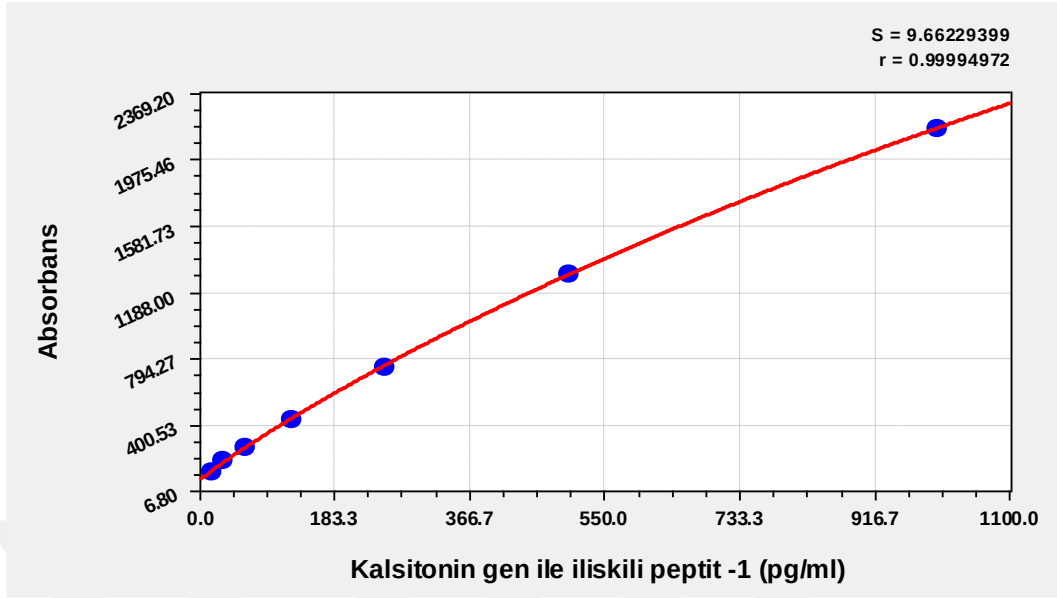


Şekil 3. 1. Mikroparka ve mikroparka okuyucu cihaz



Şekil 3. 2. SP ELISA kiti standart grafiği

Serum ve BOS numunelerinde CGRP düzeylerinin ölçümü, Elabscience® (Elabscience Bionnovation, Houston, Texas, ABD) üretimi olan ELISA kiti (Katalog No: E-EL-H0619) kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler, üretici firma protokolüne tam uyumlu olarak ELISA yöntemi ile yapıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı %5,7 (ortalama kontrol değeri: 145,75 pg/ml) ve inter-assay varyasyon katsayısı ise %5,11 (ortalama kontrol değeri: 133,87 pg/ml) idi. Kitin test ölçüm aralığı 15,63-1000 pg/mL, sensitivitesi ise 9,38 pg/mL idi. Kitin reaktifleri, üretici önerilerine göre uygun sıcaklıklarda saklandı. Standart solüsyonlar, mikrotiter plaka (plate), konsantre biotinilenmiş antikor ve konsantre horseradish peroxidase konjugatı kullanılacağı zamana kadar -20°C'de, diğer reaktifler ise 2-8°C arasında saklandı. Her bir numune için gerekli dilüsyonlar üretici talimatına uygun şekilde yapıldı. ELISA prosedürü kapsamında inkübasyon, yıkama ve substrat ekleme aşamaları tamamlandıktan sonra, reaksiyon 405 nm dalga boyunda çalışan mikropilaka okuyucu cihaz (BioTek ELx800) ile değerlendirildi. OD değerleri üzerinden standart eğri oluşturularak CGRP düzeyleri pg/mL cinsinden hesaplandı. CGRP ELISA kiti standart grafiği Şekil 3. 3'de gösterildi. Değerlendirme aşamasında, ölçüm aralığı dışında kalan örnekler için analizler tekrarlanarak doğrulama sağlandı. Tüm analiz süreci, biyobelirteçlerin stabilitesini korumaya yönelik olarak uygun sıcaklık ve sürelerde gerçekleştirildi.



Şekil 3. 3. CGRP ELISA kiti standart grafiği

3.5. Sonlanım Ölçütleri

Bu çalışmada birincil ve ikincil olmak üzere iki düzeyde sonlanım ölçütü belirlenmiştir. Çalışmanın temel amacı, POM tanısında CGRP ve SP düzeylerinin tanısal değerini değerlendirmektir. Çalışmanın ikincil amacı ise, CGRP ve SP düzeylerinin, POM tanısı almış hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede ve klinik prognozu öngörmede potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

3.6. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi

Güç analizinde temel alınan etki büyüklüğü (d), Hoffmann ve ark.'nın çalışmasındaki gruplar arası non-parametrik dağılım aralıklarının minimal düzeyde çakışması ve buna bağlı olarak hesaplanan yüksek tanısal ayırıcılık gücü referans alınarak belirlenmiştir. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü, Hoffmann ve ark. tarafından bakteriyel menenjit hastalarında raporlanan BOS CGRP düzeyleri ($27,1 \pm 1,7$ vs $67,9 \pm 87,5$ pg/mL) referans alınarak hesaplanmıştır [87]. Referans çalışmada kontrol ve menenjit gruplarının CGRP dağılım aralıklarının ($25,3-31,74$ vs. $29,2-266,1$ pg/mL) neredeyse hiç çakışmaması ve raporlanan yüksek anlamlılık düzeyi ($p<0,01$), testin tanısal ayırıcılığının (AUC) 0,90 üzerinde olduğunu göstermektedir. Rice & Harris dönüşüm kriterlerine göre 0,90 AUC değeri yüksek bir Cohen's d değerine karşılık gelmektedir [103]. Ancak, menenjit grubundaki yüksek varyans (SD: 87,5) ve örneklem çeşitliliği de göz önüne alınarak, $d = 1,25$ analizde temel alınmıştır. Bu veriler ışığında, Hoffmann ve ark. verileri baz alınarak yapılan güç analizinde; $d = 1,25$ etki büyüklüğü, $\alpha = 0,05$ ve %80 güç hedefiyle Mann-Whitney U testi (two-tailed) toplamda 24 denek (12 hasta, 12 kontrol) gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma tamamlandığında aynı etki gücü ($d = 1.25$) ile post hoc güç analizi gerçekleştirilmiş ve çalışmanın nihai gücünün %86,9 olduğu raporlanmıştır.

3.7. Verilerin İstatiksel Analizi

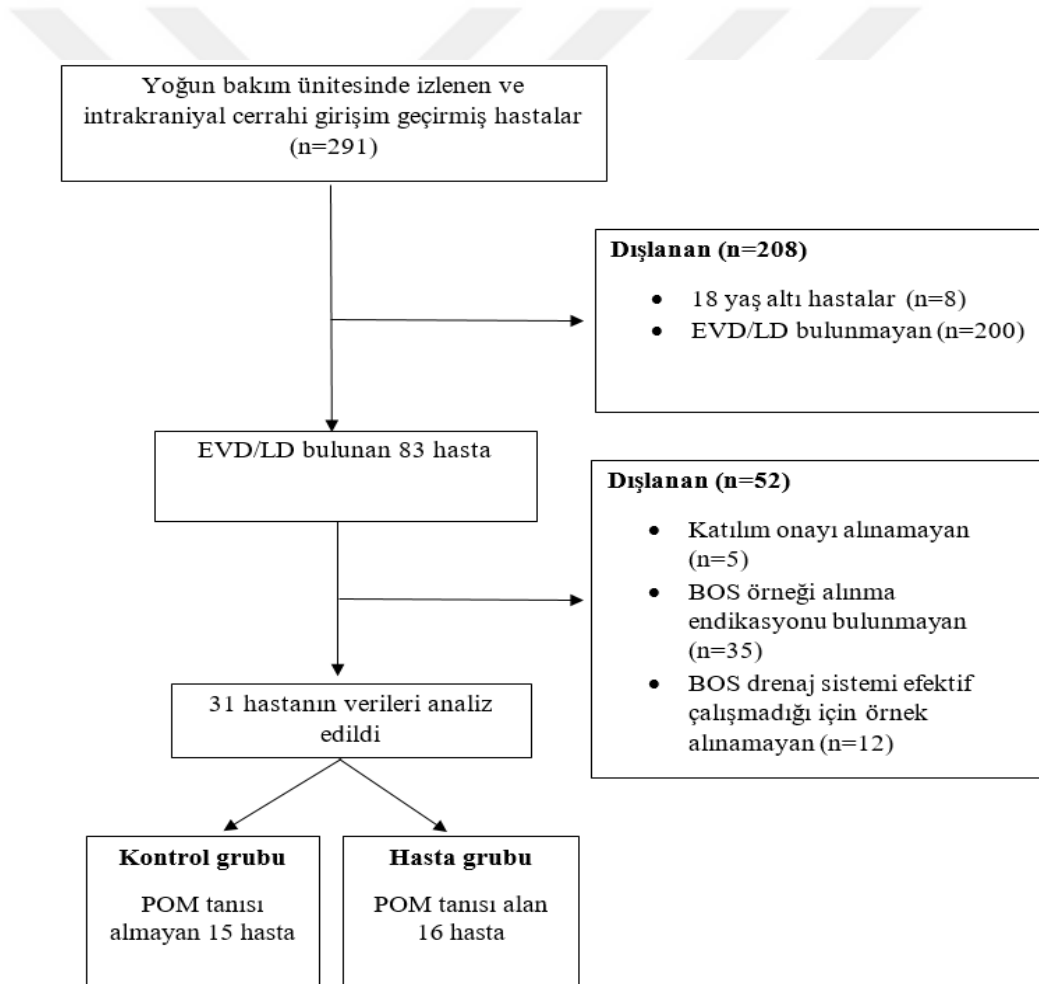
Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 31.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı ve Python 3.15 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Kolmogrov-Smirnov testi, histogram analizleri, basıklık/çarpıklık verileri ve Q-Q plots grafikleri dikkate alınmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edilirken, normal dağılmayan parametreler çeyrekler dilimi (medyan [minimum – maksimum]) olarak ifade edildi. İki grup arasındaki ilişkiler bağımsız t-testi veya Mann-Whitney U testi ile incelendi. Sonuçları etkileyebilecek potansiyel kovaryansların kontrol altına alınarak parametrelerin kıyaslanması Quade's ANCOVA analizi ile gerçekleştirilmiştir. Parametrelerin

uygun gruplar arasındaki kesim (cut-off) değerleri için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizleri gerçekleştirildi, en ideal kesim değerleri Youden-J indeksi ile tanımlandı. Nicel parametreler arasındaki korelasyon ilişkileri Spearman korelasyon analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın tümünde tip-I hata oranı %5 ($\alpha = 0,05$) olarak baz alınmış ve $p < 0,05$ düzeyi anlamlı sınır olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışma kapsamında, YBÜ’de izlenen toplam 291 intrakraniyal cerrahi girişim geçirmiş hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 208’i, çalışmaya kabul kriterlerini karşılamadıkları için dışlandı. Ayrıca, katılım onayı alınamayan (n=5), BOS örneği alınmasına yönelik tanısal endikasyonu bulunmayan (n=35) ve BOS drenaj sisteminin efektif çalışmaması nedeniyle örnek alınamayan (n=12) toplam 52 hasta da çalışmaya dahil edilmedi. Sonuç olarak, çalışma protokolüne uygun şekilde verileri elde edilen 31 hasta analizlere dahil edildi. Bu hastalar, POM tanısı alma durumlarına göre iki gruba ayrıldı. POM tanısı almayan 15 hasta kontrol grubunu, POM tanısı alan 16 hasta ise hasta grubunu oluşturdu (Şekil 4. 1).



Şekil 4. 1. Çalışma akış algoritması

Kısaltmalar: EVD: Eksternal ventriküler drenaj, LD: Lomber drenaj, POM: Postoperatif menenjit

Hastaların genel özellikleri ve YBÜ kabul nedenleri Tablo 4. 1’de sunuldu. Hastaların yaş ortalaması $54,4 \pm 16,2$ yıl (minimum-maximum: 22-80) olup %77,42 (24 hasta)’ünü erkekler oluşturmaktaydı. Vücut kitle indeksi ortalaması $26,0 \pm 4,3$ kg/m² (minimum-maximum: 17,6-34,7) idi. Hastaların %87,1 (27 hasta)’i komorbiditeye sahipti ve CCI ortanca değeri 4 (0-14) idi. Hastalarda en sık gözlenen komorbiditeler sırasıyla; hipertansiyon (%58,06), diyabetes mellitus (%29,03) ve solid organ malignitesi (%22,58) idi. YBÜ’ye kabul nedenleri değerlendirildiğinde 15 hastanın nörolojik bozulma (%48,39), 14 hastanın intrakraniyal cerrahi sonrası yakın izlem (%45,16) ve 2 hastanın multiple travmatik yaralanma (%6,45) nedeniyle YBÜ takibine alındığı belirlendi. YBÜ’ye yatış sırasında hastalara uygulanan nörogörüntüleme bulgularına göre; 16 hastada (%51,61) beyin ödemi, 11 hastada (%35,48) subaraknoid hemoraji, 10 hastada (%32,26) intraventriküler hemoraji, 9 hastada (%29,03) intraserebral hematoma, 5 hastada (%16,13) hidrocefali, 4 hastada (%12,9) subdural hematoma, 3 hastada (%9,68) intrakraniyal anevrizma ve 1 hastada (%3,23) epidural hematoma saptandı. Hastaların 16’sına (%51,61) intrakraniyal hematoma boşaltılması, 11’ine (%35,48) intrakraniyal kitle eksizyonu, 8’ine (%25,81) dekompresif kraniektomi, 1’ine (%3,23) ventrikuloperitoneal şant uygulandı. Ayrıca 9 hastada (%29,03) bilateral intrakraniyal cerrahi girişim gerçekleştirildi. Hastaların 24’ünde (%77,42) EVD, 7’sinde (%22,58) LD mevcuttu. Cerrahi operasyon süresi ortancası 180 dk (minimum-maximum: 40-900) olup ortanca invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün) ve YBÜ kalış süresi (gün) sırasıyla 7 (minimum-maximum: 1-80) ve 7 (minimum-maximum: 2-80) olarak saptandı. Hastaların YBÜ yatışı sırasındaki ortalama APACHE II, SOFA ve GKS skorları sırasıyla $19,03 \pm 9,18$, $4,34 \pm 3,17$, $8,0 \pm 4,0$ idi.

Tablo 4. 1. Hastaların demografik özellikleri ve kabul nedenleri

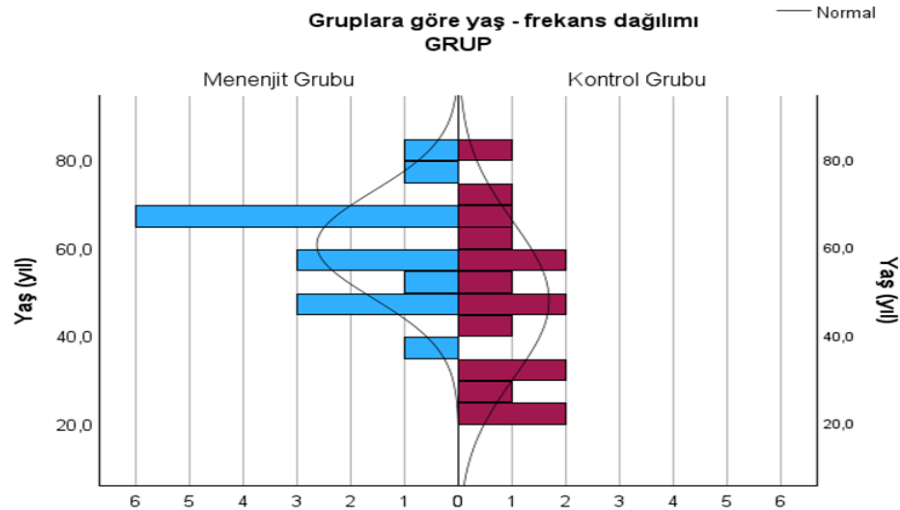
		Frekans (N)	Yüzde (%)
Grup	Kontrol Grubu	15	%48,39
	Menenjit Grubu	16	%51,61
Cinsiyet	Kadın	7	%22,58
	Erkek	24	%77,42
YBÜ’ye alınma nedenleri	Postoperatif	14	%45,16

	Nörolojik bozulma	15	%48,39
	Multiple Travma	2	%6,45
BOS drenaj sistemi	EVD	24	%77,42
	LD	7	%22,58
Sigara kullanımı	Var	13	%41,94
Alkol kullanımı	Var	3	%9,68
Ek hastalık durumu	Var	27	%87,10
Hipertansiyon	Var	18	%58,06
Diyabetes mellitus	Var	9	%29,03
Kronik böbrek hastalığı	Var	1	%3,23
Karaciğer yetmezliği	Var	4	%12,90
Solid organ malignitesi	Var	7	%22,58
Koroner arter hastalığı	Var	3	%9,68
Serebrovasküler olay	Var	3	%9,68
Epilepsi	Var	2	%6,45
Parkinson hastalığı	Var	1	%3,23
Romatoid Artrit	Var	1	%3,23
İntrakraniyal patoloji			
İntraventriküler hemoraji	Var	10	%32,26
İtraserebral hematoma	Var	9	%29,03
Subaraknoid hemoraji	Var	11	%35,48
Subdural hematoma	Var	4	%12,90
Epidural hematoma	Var	1	%3,23
İntrakranial anevrizma	Var	3	%9,68
Hidrocefali	Var	5	%16,13
Beyin ödemi	Var	16	%51,61
İntrakraniyal kitle	Var	12	%38,71
İntrakraniyal operasyon			
Kitle eksizyonu	Var	11	%35,48
Dekompresif kraniyektomi	Var	8	%25,81
Bilateral girişim	Var	9	%29,03
Intrakraniyal hematoma boşaltılması	Var	16	%51,61
Ventrikuloperitoneal şant	Var	1	%3,23

Kısaltmalar: YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, BOS: Beyin omurilik sıvısı, EVD: Eksternal ventriküler drenaj, LD: Lomber Drenaj

POM tanısı alan 16 hastanın yaş ortalaması $60,5 \pm 12,1$ yıl olup menenjit tanısı almayan (kontrol grubu) hastalara (15 hasta) göre anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,027$). Örneklem gruplarının yaş-frekans dağılım histogramı Şekil 4. 2’de sunuldu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi ve CCI değerleri

benzerdi ($p=0,220$, $p=0,655$, $p=0,984$). Ayrıca, kontrol ve hasta grubunda cerrahi operasyon süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,520$). POM hasta grubunda 10 hastada BOS mikrobiyolojik kültür üremesi, 5 hastada kan kültürü üremesi tespit edildi. Çoklu ilaç dirençli enfeksiyon 2 hastada saptanmış olup hastaların %81,25'i (13 hasta) ikili, %12,5'i (2 hasta) tekli, %6,25'i (1 hasta) üçlü antibiyoterapiyi POM tedavisi olarak aldı. POM etkeni olarak en sık tespit edilen mikroorganizmalar sırası ile Koagülaz negatif stafilokok (%70), *Cornebacterium striatum* (%20), *Pseudomonas aeruginosa* (%10) idi. YBÜ takibinde hastaların 17'sinde (%54,84) trakeal kültür üremesi, 6'sında (%19,35) idrar kültüründe üreme mevcuttu. Trakeal kültür üremesi olan hastaların oranı POM hasta grubunda daha yüksekti ($p=0,02$). Hastaların 20'sinde YBÜ takibinde vazoaktif ajan ihtiyacı gelişti ve 17'sinde sepsis/septik şok tespit edildi. POM hasta grubunda vazoaktif ajan ihtiyacı olan ve sepsis/septik şok gelişen hastaların oranı daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$). POM hasta grubunda invaziv mekanik ventilasyonda ve YBÜ'de kalış süresi daha uzundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Ayrıca, POM hasta grubunda 16 hastanın 15'inde exitus gelişirken kontrol grubunda 15 hastanın 3'ünde exitus gelişti. POM hasta grubunda exitus nedenleri 6 hastada septik şok, 5 hastada multiorgan yetersizliği, 4 hastada artmış kafa içi basınç artışına sekonder gelişen beyin herniasyonuydu (beyin ölümü). Kontrol grubunda ise 2 hastada septik şok, 1 hastada pulmoner emboli nedeniyle exitus gelişti (Tablo 4. 2, Tablo 4. 3, Tablo 4. 4).



Şekil 4. 2. Örneklem gruplarının yaş-frekans dağılım histogramı

Tablo 4. 2. Kalitatif özelliklerin kontrol ve POM hasta grupları arasındaki dağılımsal analizi

		Örneklem Grubu		P
		Kontrol (15, %48,4)	Hasta (16, %51,6)	
		N (%)		
Cinsiyet	Kadın	5 (33,33%)	2 (12,5%)	0,220 ^a
	Erkek	10 (66,67%)	14 (87,5%)	
YBÜ'ye alınma nedeni	Postoperatif †	12 (80%)	2 (12,5%)	<0,001 ^a
	Nörolojik bozulma †	3 (20%)	12 (75%)	
	Multiple Travma	0 (0%)	2 (12,5%)	
BOS drenaj sistemi	EVD	9 (60%)	15 (93,75%)	0,037 ^a
	LD	6 (40%)	1 (6,25%)	
Trakeal kültürde üreme	Var	4 (26,67%)	13 (81,25%)	0,002 ^b
İdrar kültüründe üreme	Var	1 (6,67%)	5 (31,25%)	0,172 ^a
Vazoaktif ajan ihtiyacı	Var	4 (26,67%)	16 (100%)	<0,001 ^b
Takiplerde sepsis/septik şok	Var	3 (20%)	14 (87,5%)	<0,001 ^b
YBÜ akıbeti (çıkış)	Şifa ile taburcu	12 (80%)	1 (6,25%)	<0,001 ^b
	Exitus	3 (20%)	15 (93,75%)	
Exitus nedenleri	Pulmoner Emboli	1 (33,33%)	0 (0%)	0,096 ^a
	Septik Şok	2 (66,67%)	6 (40%)	
	BÖ/Herniasyon	0 (0%)	4 (26,67%)	
	Multiorgan yetmezliği	0 (0%)	5 (33,33%)	

† Çoklu karışıklık matrislerde, anlamlı oransal farklılığın görüldüğü öğeler işaretlenmiştir. ^a Pearson ki-kare analizi, ^b Fisher'in kesinlik (exact) test. **Kısaltmalar:** YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, BOS: Beyin omurilik sıvısı, EVD: Eksternal ventriküler drenaj LD: Lomber drenaj, BÖ: Beyin ölümü.

Tablo 4. 3. Komorbidite ve intrakraniyal patolojilerin örneklem gruplarına göre dağılımsal analizi

	Örneklem Grubu		P
	Kontrol (15, %48,4)	Hasta (16, %51,6)	
	N (%)		
Sigara kullanımı (+)	6 (%40)	7 (%43,75)	0,833 ^a
Alkol kullanımı (+)	1 (%6,67)	2 (%12,5)	>0,99 ^b
Ek hastalık (genel) (+)	14 (%93,33)	13 (%81,25)	0,60 ^b
Hipertansiyon (+)	7 (%46,67)	11 (%68,75)	0,213 ^a
Diyabetes mellitus (+)	3 (%20)	6 (%37,5)	0,433 ^b
Kronik böbrek hastalığı (+)	0 (%0)	1 (%6,25)	>0,99 ^b
Karaciğer yetmezliği (+)	2 (%13,33)	2 (%12,5)	>0,99 ^b
Solid organ malignitesi (+)	5 (%33,33)	2 (%12,5)	0,22 ^b
Koroner arter hastalığı (+)	2 (%13,33)	1 (%6,25)	0,60 ^b
Serebrovasküler olay (+)	1 (%6,67)	2 (%12,5)	>0,99 ^b
Epilepsi (+)	0 (%0)	2 (%12,5)	0,484 ^b
Parkinson hastalığı (+)	0 (%0)	1 (%6,25)	>0,99 ^b
Romatoid Artrit (+)	1 (%6,67)	0 (%0)	0,484 ^b
İntrakraniyal patoloji			
İntraventriküler hemoraji (+)	1 (%6,67)	9 (%56,25)	0,006 ^b
İtraserebral hematoma (+)	2 (%13,33)	7 (%43,75)	0,113 ^b
Subaraknoid hemoraji (+)	3 (%20)	8 (%50)	0,081 ^a
Subdural hematoma (+)	2 (%13,33)	2 (%12,5)	>0,99 ^b
Epidural hematoma (+)	0 (%0)	1 (%6,25)	>0,99 ^b
İntrakranial anevrizma (+)	1 (%6,67)	2 (%12,5)	>0,99 ^b
Hidrocefali (+)	3 (%20)	2 (%12,5)	0,654 ^b
Beyin ödemi (+)	3 (%20)	13 (%81,25)	<0,001 ^a
İntrakranial kitle (+)	10 (%66,67)	2 (%12,5)	0,002 ^a
İntrakraniyal operasyon			
Kitle eksizyonu (+)	8 (%53,33)	3 (%18,75)	0,044 ^a
Dekompresif kraniyektomi (+)	0 (%0)	8 (%50)	0,002 ^b
Bilateral girişim (+)	2 (%13,33)	7 (%43,75)	0,113 ^b
Intrakranial hematoma boşaltılması (+)	5 (%33,33)	11 (%68,75)	0,049 ^a
VP şant (+)	0 (%0)	1 (%6,25)	>0,99 ^b

^a Pearson ki-kare analizi, ^b Fisher'in kesinlik (exact) test. **Kısaltmalar:** Kısaltmalar: VP: Ventrikülo-peritoneal.

Tablo 4. 4. Hasta özellikleri, BOS tanısal özellikler ve tanı günü (0.gün) laboratuvar parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Parametreler	Örneklem Grubu			p
	Kontrol (15, %48,4)	Hasta (16, %51,6)		
	Dağılım*		Overall (genel)	
Yaş (yıl)	47,9 ± 17,8	60,5 ± 12,1	54,4 ± 16,2	0,027^a
VKİ (kg/m ²)	25,6 ± 4,3	26,3 ± 4,5	26,0 ± 4,3	0,655 ^a
Operasyon süresi (dk)	240 (40 – 900)	142,5 (45 – 480)	180 (40 – 900)	0,520 ^b
Tanı anında eGFR	111,7 ± 27,1	76,7 ± 41,1	93,6 ± 38,8	0,01^a
IMV kalış süresi (gün)	1 (1 – 68)	18 (4 – 80)	7 (1 – 80)	<0,001^b
YBÜ kalış süresi (gün)	2 (2 – 68)	18 (4 – 80)	7 (2 – 80)	<0,001^b
CCI	3 (0 – 14)	4 (0 – 11)	4 (0 – 14)	0,984 ^b
0.gün PaO ₂ /FiO ₂	362,4 ± 118,6	247,7 ± 57,0	303,2 ± 107,6	0,003^a
0.gün - BOS Klorür (mEq/L)	121,1 ± 4,7	125,1 ± 9,1	123,2 ± 7,5	0,071 ^a
0.gün - BOS protein (mg/dl)	62,2 (7,4 – 323)	157,2 (32,5 – 769)	75,9 (7,4 – 769)	0,06 ^b
Tanıda eş zamanlı PUKŞ (mg/dl)	148,4 ± 47,3	182,3 ± 50	165,9 ± 50,9	0,063 ^a
0. Gün - BOS glukoz (mg/dl)	79 (50 – 140)	76,5 (1 – 164)	79 (1 – 164)	0,711 ^b

^a Bağımsız-T testi, ^bMann-Whitney U testi. *Parametreler normallik dağılım özelliklerine göre çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] veya ortamala ± standart sapma (SS) şeklinde ifade edilmiştir. **Kısaltmalar:** VKİ: Vücut kitle indeksi, eGFR: Glomeruler filtrasyon hızı, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, CCI: Charlson komorbidite indeksi, BOS: Beyin omurilik sıvısı, PUKŞ: Parmak ucu kan şekeri.

Örneklemin tanı günündeki (0.gün) ve tanının 3. günündeki laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 4. 5, Tablo 4. 6 ve Tablo 4. 7’de sunuldu. POM hasta grubunda 0. gün APACHE II, SOFA skorları daha yüksek iken, GKS ve horowitz oranı değerleri daha düşüktü (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,003) . BOS biyokimyasal belirteçler açısından 0. günde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (bkz Tablo 4. 4).

Tablo 4. 5. Genel örneklemin tanı günü (0.) nicel verilerinin genel istatistiksel dağılım özellikleri

Parametre	Min	Max	Dağılım [†]
0. Gün - en yüksek ateş (°C)	36	39	38,2 (36 – 38,8)
0. Gün - APACHE II	1	30	18,5 ± 9,4
0. Gün – SOFA	0	11	4 (0 – 11)
0.Gün – GKS	3,0	15,0	6 (3 – 15)
0.Gün Serum Substans P (pg/ml)	29,68	131,29	49,12 (29,68 – 131,29)
0.Gün BOS Substans P (pg/ml)	0,50	269,63	10,6 (0,5 – 269,63)
0.Gün Serum CGRP (pg/ml)	0,34	693,11	13,01 (0,34 – 693,11)
0.Gün BOS CGRP (pg/ml)	0,20	492,1	6,48 (0,2 – 492,12)
0. Gün - HG (g/dl)	8,0	15,0	11,2 ± 1,9
0. Gün - HTC (%)	25,0	43,4	33,8 ± 5,2
0. Gün - WBC (K/mm ³)	3	36	13,33 (3,33 – 35,78)
0. Gün - RDW %	12,1	21,0	14,7 (12,1 – 21)
0. Gün - Nötrofil (K/mm ³)	2,0	34,0	10,5 (2,06 – 34,05)
0. Gün - Lenfosit (K/mm ³)	0,08	4,33	0,95 (0,08 – 4,33)
0. Gün - Eozinofil (K/mm ³)	0,01	0,27	0,01 (0 – 0,27)
0. Gün - Monosit (K/mm ³)	0,09	6,0	0,76 (0,09 – 6,0)
0. Gün - Platelet (K/mm ³)	71	481	205 (71 – 481)
0. Gün - MPV (fl)	9,2	14,4	10,1 (9,2 – 14,4)
0. Gün - Glukoz (mg/dl)	98,0	329,0	140 (98 – 329)
0. Gün - BUN (mg/dl)	6,0	136,0	18 (6 – 136)
0. Gün - Kreatinin (mg/dl)	0,17	8,48	0,72 (0,17 – 8,48)
0. Gün - ALT (U/L)	5,0	133	19 (5 – 133)
0. Gün - AST U/L	7,0	262,0	23 (7 – 262)
0. Gün - Total bilirubin (mg/dl)	0,16	3,07	0,56 (0,16 – 3,07)
0. Gün - Direkt bilirubin (mg/dl)	0,09	1,79	0,17 (0,09 – 1,79)
0. Gün - Albumin (g/L)	21,1	45,17	32,44 ± 6,04
0. Gün - Sodyum (mmol/L)	129	163	139 (129 – 163)
0. Gün - Potasyum (mmol/L)	2,83	5,54	4,17 ± 0,61
0. Gün - Klor (mmol/L)	95	116	104,1 ± 6,1
0. Gün - Kalsiyum (mg/dl)	6,33	10,23	8,14 ± 0,91
0. Gün - Magnezyum (mg/dl)	1,69	3,37	2,12 (1,69 – 3,37)
0. Gün - CRP (mg/L)	0,29	294,3	47,66 (0,29 – 294,33)
0. Gün - Prokalsitonin (µg/L)	0,02	13,73	0,15 (0,02 – 13,73)
0. Gün - BOS glukoz (mg/dl)	1	164	79 (1 – 164)
0. Gün - BOS Klorür (mEq/L)	108	140	123,2 ± 7,5
0. Gün - BOS protein (mg/dl)	7,4	769	75,9 (7,4 – 769)
0. Gün - Eş zamanlı PUKŞ	88	297	165,9 ± 50,9
0. Gün - PaO ₂ /FiO ₂	146	532,5	303,22 ± 107,62
0. Gün - Laktat (mmol/L)	0,7	9,1	1,2 (0,7 – 9,1)

[†] Parametreler normallik dağılım özelliklerine göre çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] veya ortamala ± standart sapma (SS) şeklinde ifade edilmiştir. **Kısaltmalar:** PUKŞ: Parmak ucu kan şekeri (mg/dL), GKS: Glasgow koma skalası, MPV: Mean Platelet Volume, BUN: Kan üre azotu, CRP = C-reaktif protein, BOS = Beyin omurilik sıvısı, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, SOFA: Ardıışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, HG:

Hemoglobin, HTC: Hematokrit, WBC: Beyaz kan hücresi, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz.

Tablo 4. 6. Genel örneklemin tanının 3.gününe ait nicel verilerinin genel istatistiksel dağılım özellikleri

Parametre	Min	Max	Dağılım [†]
3.Gün - APACHE II	17	32	23 (17 – 32)
3.Gün - SOFA	4	10	6 (4 – 10)
3.Gün - GKS	3	11	5 (3 – 11)
3.Gün - Serum CGRP (pg/ml)	2,5	800,3	35,11 (2,47 – 800,28)
3.Gün - BOS CGRP (pg/ml)	3,24	77,10	6,21 (3,24 – 77,1)
3.Gün - Serum Substans P (pg/ml)	37,61	73,05	52,62 ± 10,76
3.Gün - BOS Substans P (pg/ml)	6,32	61,48	17,1 (6,32 – 61,48)
3. Gün – HG (g/dl)	8,5	14,1	10,4 ± 1,6
3. Gün – HTC (%)	26	40	31,7 ± 4,4
3. Gün – WBC (K/mm ³)	4,47	18,58	12,77 (4,47 – 18,58)
3. Gün – RDW (%)	13	19	15,8 ± 2,2
3. Gün – Nötrofil (K/mm ³)	3,97	16,66	10,7 (3,97 – 16,66)
3. Gün – Lenfosit (K/mm ³)	0,12	2	0,9 ± 0,51
3. Gün – Eozinofil (K/mm ³)	0	0,25	0 (0 – 0,25)
3. Gün – Monosit (K/mm ³)	0,22	1	0,79 (0,22 – 1,47)
3. Gün – Platelet (K/mm ³)	71	416	220,0 ± 106,0
3. Gün – MPV (fl)	9	13	10,65 (9,2 – 12,7)
3. Gün – NLR	6	100	13,68 (5,77 – 100,0)
3. Gün – Glukoz (mg/dl)	103,0	535,0	206 (103 – 535)
3. Gün – BUN (mg/dl)	15,0	119,0	54,0 ± 33,0
3. Gün – Kreatinin (mg/dl)	0,49	10,61	1,44 (0,49 – 10,61)
3. Gün – ALT (U/L)	7	134	43 (7 – 134)
3. Gün – AST (U/L)	11,0	168,0	49 (11 – 168)
3. Gün – Total bilirubin (mg/dl)	0,16	2,09	0,38 (0,16 – 2,09)
3. Gün – Direkt bilirubin (mg/dl)	0,09	1,63	0,24 (0,09 – 1,63)
3. Gün – Albumin (g/L)	29,3	39,37	34,15 ± 2,73
3. Gün – Sodyum (mmol/L)	126	159	146,0 ± 9,0
3. Gün – Potasyum (mmol/L)	2,93	5,5	4,17 ± 0,77
3. Gün – Klor (mmol/L)	83	119	106 (83 – 119)
3. Gün – Kalsiyum (mg/dl)	7,8	9,81	8,66 ± 0,61
3. Gün – Magnezyum (mg/dl)	1,75	3,38	2,68 (1,75 – 3,38)
3. Gün – CRP (mg/L)	18,22	201,95	84,53 (18,22–201,95)
3. Gün – Prokalsitonin (µg/L)	0,08	2,74	0,49 (0,08 – 2,74)
3. Gün - BOS glukoz (mg/dl)	5	164	82,0 ± 47,0
3. Gün - BOS Klorür (mEq/L)	101	146	128,0 ± 15,0
3. Gün - BOS protein (mg/dl)	17,9	525,6	120,2 (17,9 – 525,6)
3. Gün - eş zamanlı PUKŞ (mg/dl)	121	298	170 (121 – 298)
3. Gün PaO ₂ /FiO ₂	116	415	271,62 ± 94,57
3. Gün – Laktat (mmol/L)	0,7	2,1	1,3 (0,7 – 2,1)

[†] Parametreler normallik dağılım özelliklerine göre çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] veya ortamala ± standart sapma (SS) şeklinde ifade edilmiştir. **Kısaltmalar:** PUKŞ:

Parmak ucu kan şekeri (mg/dL), GKS: Glasgow koma skalası, MPV: Mean Platelet Volume, BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, BOS: Beyin omurilik sıvısı, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, WBC: Beyaz kan hücresi, HG: Hemoglobin, HTC: Hematokrit, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz.

Tablo 4. 7. Oransal değerlerin genel örneklemedeki genel istatistiksel dağılım özellikleri

Parametre	Min	Max	Dağılım †
0.gün – NLR	1,8	95	11,66 (1,8 – 94,88)
3.gün – NLR	5,78	100	13,68 (5,78 – 100)
0.gün – MLR	0,15	26	0,84 (0,15 – 26,09)
3.gün – MLR	0,41	2,6	0,88 (0,41 – 2,56)
0.gün – PLR	51,18	2912,5	216 (51,18 – 2912,5)
3.gün – PLR	67,08	1800,0	290,71 (67,08 – 1800)
0.gün – CAR	0,10	87,1	13,85 (0,1 – 87,1)
3.gün – CAR	5,5	60,1	27,5 (5,5 – 60,1)
0.gün – Sİİ	447	22106	2312,5 (447,4 – 22105,9)
3.gün – Sİİ	711,1	21600,0	2403,3 (711,1 – 21600)
0.gün – Serum/BOS gradienti	0,21	101,7	4,07 (0,21 – 101,7)
0.gün – Serum/BOS gradienti	0,18	86,62	3,22 (0,18 – 86,62)
0.gün – CRP/Prokalsitonin oranı	0,26	1835	194,23 (0,26 – 1835)
0.gün – CRP/serum SubstanceP	0,005	6,82	1,09 (0,005 – 6,82)
0.gün – CRP/serum CGRP oranı	0,01	54	2,41 (0,01 – 54,28)
0.gün – SubstanceP/Prokalsitonin	3,64	6564,5	293 (3,64 – 6564,5)
0.gün – CGRP/Prokalsitonin oranı	0,74	1145,8	90 (0,74 – 1145,8)

† Parametreler normallik dağılım özelliklerine göre çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] veya ortamala ± standart sapma (SS) şeklinde ifade edilmiştir. **Kısaltmalar:** NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, MLR: Monosit/Lenfosit oranı, PLR:Platelet/Lenfosit oranı, CAR:CRP/Albumin oranı, Sİİ: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, BOS: Beyin omurilik sıvısı, CRP:C-reaktif protein, CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid.

İnflamasyon belirteçlerinin 0. gündeki değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalı analizleri Tablo 4. 8 ve Tablo 4. 9’da sunuldu. Gruplar arasında WBC (lökosit), nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), monosit/lenfosit oranı (MLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ=plateletxnötrofil/lenfosit) açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Buna karşılık CRP, PCT, CRP/Albumin oranı (CAR) POM hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,003$, $p<0,001$). Hastaların 0. gün serum SP düzeyi 49,12 pg/ml (minimum-maksimum: 29,68 – 131,29) BOS SP 10,6 pg/ml (minimum- maksimum: 0,5 – 269,63) olup

POM hasta grubu ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Serum CGRP ve BOS CGRP düzeyleri ortalaması ise 0.günde sırasıyla 13,01 pg/ml (minimum-maksimum: 0,34 – 693,11), 6,48 pg/ml (minimum- maksimum: 0,2 – 492,12) olup POM hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,004$). Serum ve BOS CGRP düzeylerinin örneklem grupları arasındaki dağılımının boxplot grafikleri Şekil 4. 3 ve Şekil 4. 4'te sunuldu.

Tablo 4. 8. Tanı günü (0.) laboratuvar ve klinik parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Örneklem Grubu		P
	Kontrol (15, %48,4)	Hasta (16, %51,6)	
	Dağılım*	Overall (genel)	
0. Gün - en yüksek ateş (°C)	36,7 (36 – 38,8)	38,3 (38 – 38,7)	38,2 (36 – 38,8)
0. Gün - APACHE II	11,4 ± 7,9	24,3 ± 4,8	18,1 ± 9,2
0. Gün – SOFA	1 (0 – 6)	6 (1 – 11)	4 (0 – 11)
0. Gün – GKS	15 (3 – 15)	5 (3 – 12)	6 (3 – 15)
0.gün Serum Substans P (pg/ml)	55,67 (29,68 – 131,29)	48,09 (37,83 – 61,93)	49,12 (29,68 – 131,29)
0.gün BOS Substans P (pg/ml)	10,74 (0,68 – 269,63)	10,59 (0,5 – 61,48)	10,6 (0,5 – 269,63)
0.gün Serum CGRP (pg/ml)	8,17 (0,34 – 39,88)	52,47 (4,83 – 693,11)	13,01 (0,34 – 693,11)
0.gün BOS CGRP (pg/ml)	2,98 (0,2 – 18,59)	9,89 (0,55 – 492,12)	6,48 (0,2 – 492,12)
0. Gün - WBC (K/mm³)	13,33 (6,63 – 21,52)	11,92 (3,33 – 35,78)	13,33 (3,33 – 35,78)
0. Gün - Nötrofil (K/mm³)	10,5 (5,58 – 18,24)	9,95 (2,06 – 34,05)	10,5 (2,06 – 34,05)
0. Gün - Lenfosit (K/mm³)	1,09 (0,21 – 4,33)	0,93 (0,08 – 1,38)	0,95 (0,08 – 4,33)
0. Gün - MPV	10,0 (9,2 – 11,4)	10,2 (9,3 – 14,4)	10,1 (9,2 – 14,4)

0. Gün - CRP (mg/L)	8,64 (0,29 – 197,09)	95,54 (12,46 – 294,33)	47,66 (0,29 – 294,33)	<0,001^a
0. Gün - Prokalsitonin (µg/L)	0,09 (0,02 – 1,12)	0,31 (0,05 – 13,73)	0,15 (0,02 – 13,73)	0,003^a
0. Gün - Laktat (mmol/L)	1,05 (0,8 – 9,1)	1,4 (0,7 – 3,8)	1,2 (0,7 – 9,1)	0,14^a

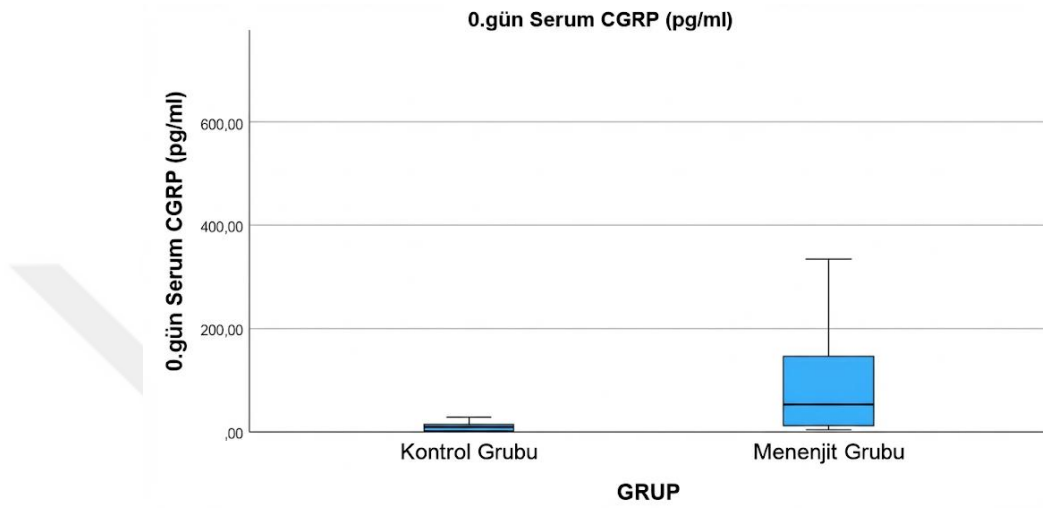
* Parametreler normallik dağılım özelliklerine göre çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] veya ortamala ± standart sapma (SS) şeklinde ifade edilmiştir. ^aMann-Whitney U testi, ^bBağımsız-T testi. **Kısaltmalar:** GKS: Glasgow koma skalası, MPV: Mean Platelet Volume, CRP: C-reaktif protein, BOS: Beyin omurilik sıvısı, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, WBC: Beyaz kan hücresi.

Tablo 4. 9. Oransal değerlerin örneklem grupları arasında karşılaştırılması

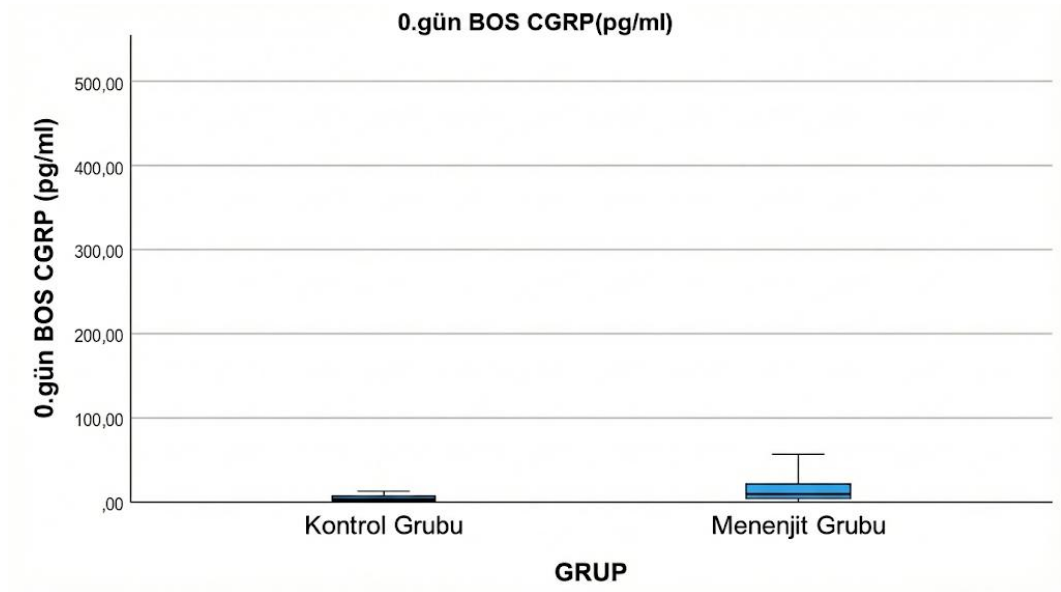
	Örneklem Grubu			p
	Kontrol (15, %48,4)	Hasta (16, %51,6)		
Parametreler	Dağılım*	Overall (genel)		
0.gün – NLR	10,53 (1,8 – 86,86)	13,65 (3,27 – 94,88)	11,66 (1,8 – 94,88)	0,281*
0.gün – MLR	0,67 (0,15 – 2,14)	1,06 (0,17 – 26,09)	0,84 (0,15 – 26,09)	0,119*
0.gün – PLR	198,11 (51,18 – 1171,43)	262,35 (131,49 – 2912,5)	216 (51,18 – 2912,5)	0,423*
0.gün – CAR	2,3 (0,1 – 71,7)	37,6 (4,3 – 87,1)	13,85 (0,1 – 87,1)	<0,001*
0.gün – Sii	1957,5 (447,4 – 21366,9)	2348,9 (745,5 – 22105,9)	2312,5 (447,4 – 22105,9)	0,682*
0.gün – Serum/BOS gradienti (SubstansP)	6,42 (0,21 – 93,75)	4,03 (0,97 – 101,7)	4,07 (0,21 – 101,7)	0,626*
0.gün – Serum/BOS gradienti (CGRP)	3,22 (0,18 – 53,76)	2,79 (0,23 – 86,62)	3,22 (0,18 – 86,62)	0,318*
0.gün – CRP/Prokalsitonin oranı	164,11 (0,26 – 1364,33)	243,08 (6,82 – 1835)	194,23 (0,26 – 1835)	0,599*
0.gün – CRP/serum Substans P oranı	0,18 (0 – 3,33)	2,02 (0,27 – 6,82)	1,09 (0 – 6,82)	0,001*
0.gün – CRP/serum CGRP oranı	2,41 (0,01 – 54,28)	2,36 (0,02 – 19,89)	2,41 (0,01 – 54,28)	0,922*
0.gün – serum SubstansP/Prokalsitonin oranı	575,71 (53,31 – 6564,5)	158,49 (3,64 – 908,2)	293 (3,64 – 6564,5)	0,001*

0.gün – serum CGRP/Prokalsitonin oranı	57,13 (8,5 – 408,5)	119,35 (0,74 – 1145,8)	90 (0,74 – 1145,8)	0,054*
---	------------------------	---------------------------	-----------------------	--------

*Parametreler normallik dağılım özelliği göstermediğinden çeyrekler dilimi [medyan, minimum – maksimum] şeklinde ifade edilmiştir. *Mann-Whitney U testi. **Kısaltmalar:** BOS: Beyin omurilik sıvısı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, MLR: Monosit/Lenfosit oranı, PLR: Platelet/Lenfosit oranı, CAR: CRP/Albumin oranı, Sİİ: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi, CRP: C-reaktif protein, CGRP:Kalsitonin Gen İlişkili Peptid.



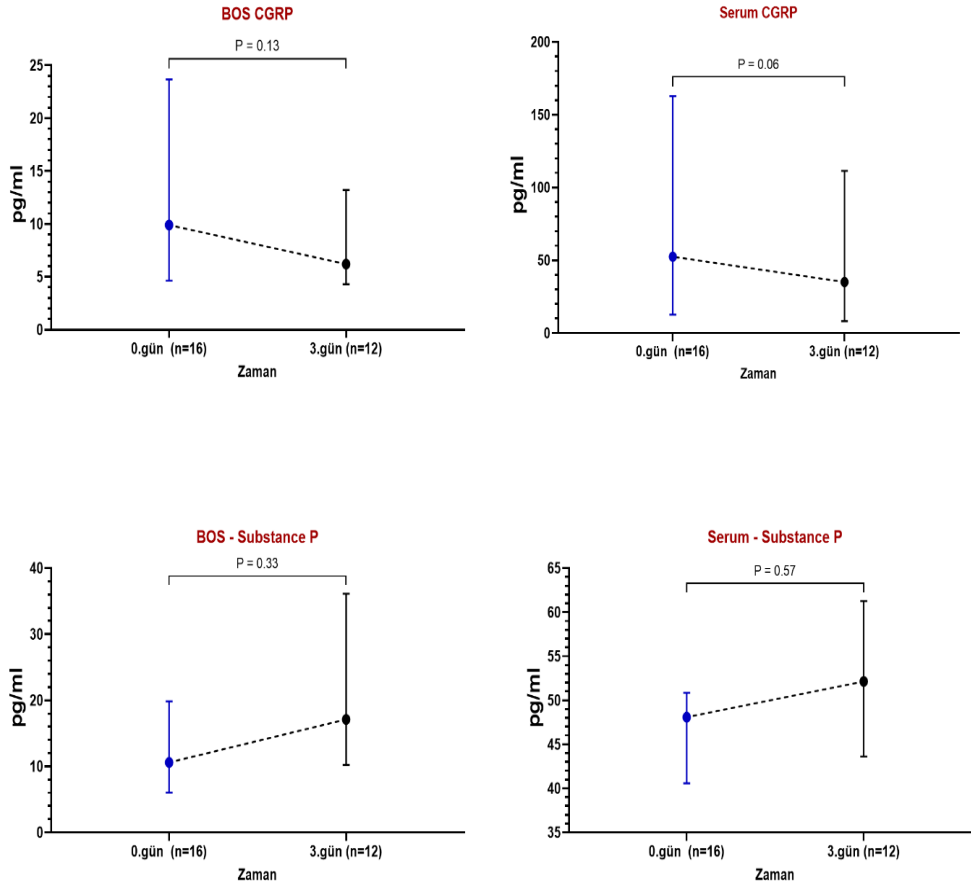
Şekil 4. 3. Tanı günü (0. gün) serum CGRP (pg/ml) düzeylerinin örneklem grupları arasındaki dağılımının boxplot grafiği (p<0,001)



Şekil 4. 4. Tanı günü (0. gün) BOS CGRP (pg/ml) düzeylerinin örneklem grupları arasındaki dağılımının boxplot grafiği (p = 0,004)

Çalışmamızda bazı biyobelirteçlerin mutlak düzeylerinde istatistiksel anlamlılık saptanırken, bu belirteçlerden oluşturulan oransal değerlerde benzer anlamlılık gözlenmedi. Örneğin, serum CGRP düzeyi POM hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olmasına rağmen, serum CGRP/PCT oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu durum, POM hasta grubunda yalnızca CGRP'nin değil, aynı zamanda PCT düzeyinin de artış göstermesiyle açıklanabilir. Benzer şekilde, serum SP düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesine rağmen, CRP/serum SP ve serum SP/PCT oranları anlamlı bulundu. Bu oranların anlamlı çıkması, SP düzeylerinin sabit kalmasına karşın karşılaştırıldığı inflamatuvar parametrelerin POM grubunda belirgin artış göstermesiyle ilişkili olabilir. Bu bulgular, oransal analizlerin yalnızca bireysel biyobelirteç değişimlerini değil, aynı zamanda inflamatuvar yanıtın biyolojik etkileşimlerini de yansıtabileceğini göstermektedir. POM hasta grubunda, CGRP ve SP değerlerinin 0. ve 3.gün seyrini gösteren grafik Şekil 4. 5'te sunuldu. POM tanısı alan hasta grubunda 0. gün ve 3. gün arasında SP ve CGRP düzeylerindeki değişim değerlendirildiğinde, hem BOS hem de serum örneklerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Serum CGRP düzeyleri 0. günde daha yüksek olup, 3. günde azalma eğilimi göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p=0.06$). BOS CGRP düzeylerinde de benzer şekilde azalma eğilimi gözlenmesine karşın bu fark anlamlı değildi ($p=0.13$). SP düzeyleri ise BOS ve serumda 3. günde artış gösterdi, ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.33$ ve $p=0.57$). Elde edilen sonuçlar, takip sürecinde SP ve CGRP düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığını göstermektedir. Hastaların tanı anındaki böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde, eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) değeri kontrol grubunda $111,7 \pm 27,1$ mL/dk/1,73 m² POM hasta grubunda ise $76,7 \pm 41,1$ mL/dk/1,73 m² olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Bu durum, POM tanılı hastalarda renal perfüzyonun ve glomerüler filtrasyonun daha belirgin şekilde etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bazı biyobelirteçlerin böbrek fonksiyonu ile dolaylı olarak ilişkili olabileceği göz önünde bulundurularak, karşılaştırmalarda eGFR kovaryant olarak kontrol edildi. Bu yaklaşım, ölçülen nöropeptid düzeylerinin böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak değerlendirilmesine olanak sağladı (Tablo 4. 10).

Sonuçlar incelendiğinde, CGRP düzeylerinde kovaryans (eGFR) kontrolü sonrasında anlamlılık düzeyinde bir miktar azalma gözlenmiş olsa da, istatistiksel anlamlılık durumunun korunduğu görüldü. Bu bulgu, CGRP biyobelirteç düzeylerinin GFR'den potansiyel olarak etkilenebileceğini düşündürse de, bu etkinin çalışmanın sonuçlarını değiştirecek ölçüde belirleyici olmadığı anlaşıldı. eGFR değerleri, 2023 yılında güncellenen Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü esas alınarak hesaplandı [104].



Şekil 4. 5. Menenjit grubunda CGRP ve SP değerlerinin 0. ve 3.gün seyri (Wilcoxon işaretli sıralar testi)

Tablo 4. 10. Kovaryansların (eGFR) kontrol altına alınarak gruplar arasındaki karşılaştırmanın yeniden yapılması

Değişken	Örneklem		Q-ANCOVA [†]			
	Kontrol	Menenjit				
	Medyan	P ₁	F	η^2	P ₂	
0.gün Serum Substans P (pg/ml)	55,67	48,09	0,281 ^a	1,788	0,058	0,192 ^b
0.gün BOS Substans P (pg/ml)	10,74	10,59	0,861 ^a	0,066	0,002	0,80 ^b
0.gün Serum CGRP (pg/ml)	8,17	52,47	<0,001 ^a	4,423	0,133	0,044^b
0.gün BOS CGRP (pg/ml)	2,98	9,89	0,004^a	6,541	0,184	0,016^b

[†] Q-ANCOVA analizinde kullanılan kovaryantlar: eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı).
Kısaltmalar: P₁: Kovaryans kontrolü olmadan önceki P anlamlılık değeri, P₂: Kovaryans kontrolü sonrasındaki P anlamlılık değeri, Q-ANCOVA = Quade's ANCOVA analizi. ^a Mann-Whitney U testi, ^b Quade's ANCOVA analizi.

Bu çalışmada serum ve BOS CGRP ile SP düzeylerinin, intrakraniyal patolojiler ve cerrahi girişimler ile ilişkisi ayrıntılı olarak değerlendirildi. Genel örnekleme, özellikle klinik durumlara göre BOS ve Serum CGRP ve SP düzeylerinin karşılaştırılmalı analizi Tablo 4. 11 ve Tablo 4. 12'de sunuldu. Serum CGRP düzeylerinin özellikle intraventriküler kanama, intraserebral hematoma, subaraknoid kanama, beyin ödemi, dekompresif kraniektomi ve bilateral intrakraniyal girişim varlığında anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Buna karşın SP düzeyleri gerek serumda gerek BOS'ta bu patolojilerin büyük çoğunluğu ile anlamlı bir ilişki göstermedi. Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri karşılaştırıldığında, POM hasta grubunda intraventriküler hemoraji, beyin ödemi, dekompresif kraniektomi ve intrakraniyal hematoma boşaltılması oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bu değişkenler CGRP düzeyleri üzerinde etkili görünmekle birlikte, söz konusu parametreler kovaryans analizine dahil edilmedi. Bunun temel nedeni, bu değişkenlerin hastalık sürecinin kendisine ait sonuç değişkenleri olması ve menenjit patofizyolojisinin doğrudan bir parçasını

oluşturmasıdır. Başka bir ifadeyle, intrakraniyal kanama tipleri, beyin ödemi ve cerrahi girişimler CGRP düzeylerini etkileyebilecek bağımsız karıştırıcılar (confounders) değil, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkili ara değişkenler olarak değerlendirildi. Bu tür değişkenlerin kovaryans olarak modele eklenmesi, biyobelirteçler ile hastalık arasındaki gerçek ilişkiyi maskeleyebileceğinden metodolojik olarak uygun bulunmadı. Buna karşılık, biyobelirteç düzeylerini sistemik olarak etkileyebileceği bilinen ve hastalık sürecinden bağımsız bir fizyolojik parametre olan eGFR, kovaryans analizine dahil edilerek CGRP ve SP düzeylerinin böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak değerlendirilmesi amaçlandı.



Tablo 4. 11. Hastaların tanı anı (0. gün) ve 3. gün BOS CGRP ve SP düzeylerinin özellikli klinik durumlar arasında karşılaştırılması

		0.gün BOS CGRP	P*	3.gün BOS CGRP	P*	0.gün BOS SubstanceP	P*	3.gün BOS SubstanceP	P*
Özellik		Medyan (min – mak)							
İntraventriküler Hemoraji	Var	9,75 (0,55 – 492,12)	0,124	7,33 (4,03 – 14,93)	0,461	12,63 (2,42 – 61,48)	0,327	18,9 (6,32 – 61,48)	0,683
	Yok	4,29 (0,2 – 80)		4,84 (3,24 – 77,1)		10,6 (0,5 – 269,63)		15,8 (9,74 – 29,68)	
İntraserebral Hematom	Var	9,6 (4,56 – 27,74)	0,094	7,05 (3,24 – 14,93)	0,937	9,98 (0,5 – 28,01)	0,535	26,19 (9,84 – 53,83)	0,394
	Yok	4,16 (0,2 – 492,12)		5,93 (4,03 – 77,1)		10,67 (0,68 – 269,63)		13,8 (6,32 – 61,48)	
Subaraknoid Hemoraji	Var	8,74 (0,77 – 80)	0,123	9,47 (3,24 – 77,1)	0,240	5,91 (0,5 – 28,01)	0,032*	18,9 (9,74 – 53,83)	0,937
	Yok	4,16 (0,2 – 492,12)		4,84 (4,03 – 14,02)		13,08 (2,83 – 269,63)		15,8 (6,32 – 61,48)	
Subdural Hematom	Var	5,52 (2,98 – 18,9)	0,887	5,71 (3,24 – 8,17)	0,485	6,28 (0,5 – 26,97)	0,288	20,51 (11,33 – 29,68)	>0,99
	Yok	7,32 (0,2 – 492,12)		6,21 (4,03 – 77,1)		10,74 (0,68 – 269,63)		17,1 (6,32 – 61,48)	
Hidrosefali	Var	4,03 (0,34 – 13,43)	0,195	4,84 (4,3 – 5,38)	0,364	13,66 (2,83 – 34,36)	0,775	15,8 (12,49 – 19,1)	0,909
	Yok	8,03 (0,2 – 492,12)		7,33 (3,24 – 77,1)		10,6 (0,5 – 269,63)		18,9 (6,32 – 61,48)	
Beyin Ödemi	Var	9,32 (0,55 – 492,12)	0,015*	7,33 (3,24 – 77,1)	0,485	10,37 (0,5 – 61,48)	0,682	13,8 (6,32 – 61,48)	0,364
	Yok	2,98 (0,2 – 18,59)		5,12 (4,3 – 5,93)		12,49 (0,68 – 269,63)		36,47 (19,1 – 53,83)	
Kitle ekzisyonu	Var	4,03 (0,2 – 13,43)	0,133	5,66 (5,38 – 5,93)	0,758	10,74 (2,42 – 269,63)	0,792	33,16 (12,49 – 53,83)	0,606
	Yok	8,03 (0,34 – 492,12)		7,33 (3,24 – 77,1)		10,6 (0,5 – 61,48)		17,1 (6,32 – 61,48)	
Dekompresif kraniyektomi	Var	15,87 (4,56 – 80)	0,001*	9,47 (3,24 – 77,1)	0,485	10,7 (0,5 – 26,97)	0,912	13,22 (9,74 – 38,28)	0,485
	Yok	4,29 (0,2 – 492,12)		5,66 (4,03 – 14,93)		10,59 (0,68 – 269,63)		20,9 (6,32 – 61,48)	
Bilateral girişim	Var	12,83 (4,56 – 80)	0,003*	8,17 (3,24 – 77,1)	0,876	10,6 (0,5 – 34,36)	0,881	11,33 (9,74 – 29,68)	0,202
	Yok	4,16 (0,2 – 492,12)		5,93 (4,03 – 14,93)		10,67 (0,68 – 269,63)		22,7 (6,32 – 61,48)	
Hematom boşaltılması	Var	9,17 (0,55 – 80)	0,086	9,47 (3,24 – 77,1)	0,461	10,37 (0,5 – 61,48)	0,572	18,9 (9,74 – 61,48)	0,808
	Yok	4,03 (0,2 – 492,12)		5,66 (4,3 – 6,48)		12,49 (2,42 – 269,63)		15,8 (6,32 – 53,83)	

Veriler çeyrekler dilimi (medyan [minimum – maksimum] olarak ifade edilmiştir.

*Mann-Whitney U testi. **Kısaltmalar:** BOS: Beyin omurilik sıvısı.

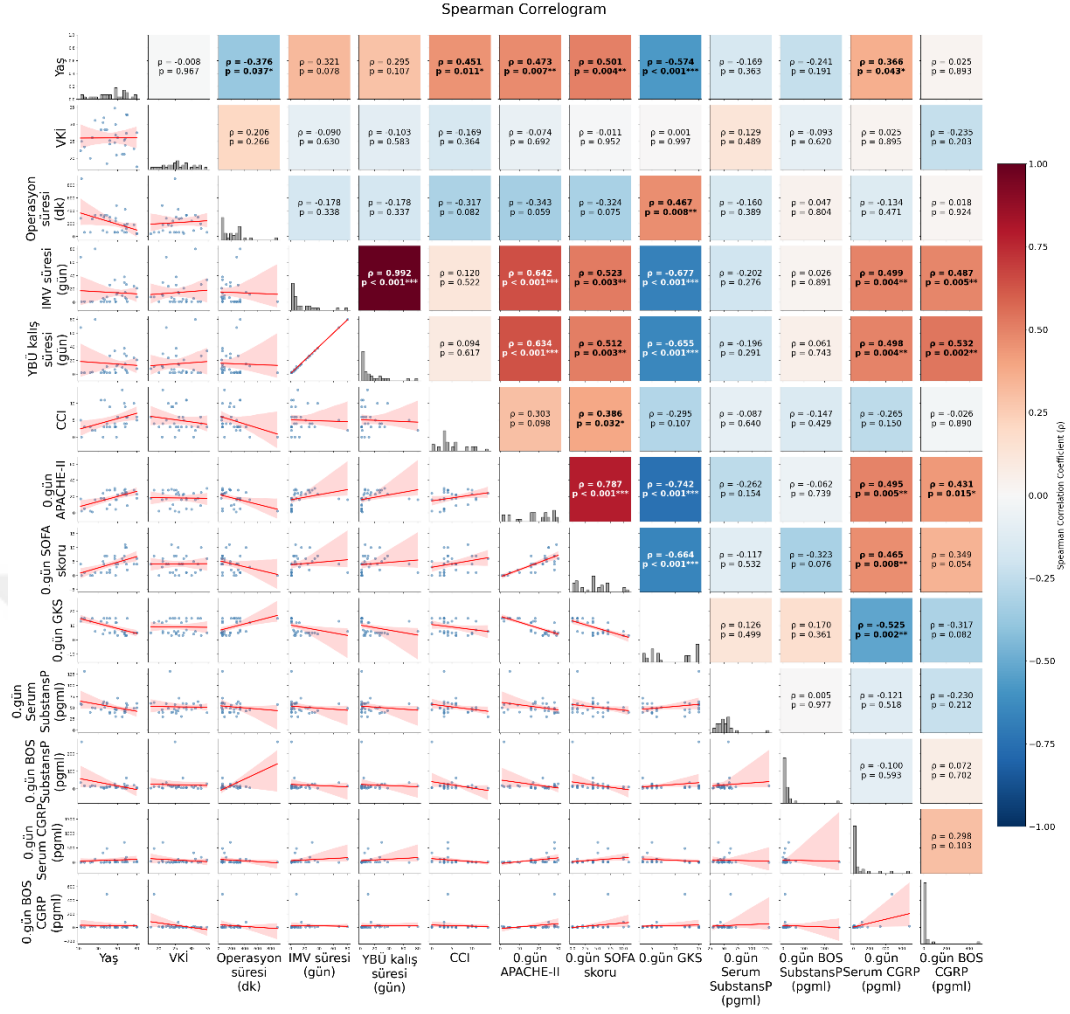
Tablo 4. 12. Hastaların tanı anı (0. gün) ve 3. gün serum CGRP ve SP düzeylerinin özellikli klinik durumlar arasında karşılaştırılması

		0.gün Serum CGRP	p*	3.gün Serum CGRP	p*	0.gün Serum SubstanceP	p*	3.gün Serum SubstanceP	p*	
Özellik		Medyan (min – mak)								
İntraventriküler Hemoraji	Var	65,47 (6,48 – 693,11)	0,022*	43,86 (4,3 – 800,28)	0,683	49,57 (39,29 – 71,51)	0,492	50,35 (37,61 – 64,21)	0,808	
	Yok	10,77 (0,34 – 178,71)		35,11 (2,47 – 76,05)		47,06 (29,68 – 131,29)		53,58 (40 – 73,05)		
İntraserebral Hematom	Var	39,88 (6,48 – 693,11)	0,029*	16,92 (4,3 – 123,25)	0,394	43,79 (30,55 – 59,71)	0,086	45,61 (37,61 – 64,21)	0,180	
	Yok	9,89 (0,34 – 477,6)		53,2 (2,47 – 800,28)		50,47 (29,68 – 131,29)		57,89 (40 – 73,05)		
Subaraknoid Hemoraji	Var	39,88 (0,34 – 693,11)	0,032*	50,1 (4,3 – 123,25)	0,937	43,79 (30,55 – 63,75)	0,298	43,79 (37,61 – 61,93)	0,041*	
	Yok	8,89 (0,77 – 477,6)		26,27 (2,47 – 800,28)		49,6 (29,68 – 131,29)		57,89 (47,06 – 73,05)		
Subdural Hematom	Var	109,3 (9,6 – 693,11)	0,094	99,65 (76,05 – 123,25)	0,273	55,28 (39,45 – 71,51)	0,345	44,14 (37,61 – 50,66)	0,273	
	Yok	12,53 (0,34 – 477,6)		25,76 (2,47 – 800,28)		49,12 (29,68 – 131,29)		55,07 (40 – 73,05)		
Hidrosefali	Var	17,97 (3,5 – 57,29)	0,815	20,34 (2,47 – 38,21)	0,364	46,5 (29,68 – 59,06)	0,358	64,78 (56,5 – 73,05)	0,182	
	Yok	12,77 (0,34 – 693,11)		50,1 (4,3 – 800,28)		50,05 (30,55 – 131,29)		48,86 (37,61 – 64,21)		
Beyin Ödemi	Var	52,47 (6,48 – 693,11)	<0,001*	50,1 (2,47 – 800,28)	0,485	49,12 (30,55 – 71,51)	0,626	52,15 (37,61 – 73,05)	0,758	
	Yok	6,48 (0,34 – 18,9)		21,26 (4,3 – 38,21)		50,08 (29,68 – 131,29)		49,97 (43,43 – 56,5)		
Kitle ekzisyonu	Var	4,83 (0,77 – 57,29)	0,005*	3,39 (2,47 – 4,3)	0,03*	50,85 (39,96 – 131,29)	0,611	58,24 (43,43 – 73,05)	0,758	
	Yok	23,66 (0,34 – 693,11)		53,2 (6,2 – 800,28)		49,12 (29,68 – 71,51)		52,15 (37,61 – 64,21)		
Dekompresif kraniektomi	Var	110,81 (6,48 – 693,11)	0,012*	50,1 (6,2 – 123,25)	0,937	46,15 (37,83 – 59,49)	0,187	48,86 (37,61 – 64,21)	0,589	
	Yok	10,18 (0,34 – 477,6)		28,87 (2,47 – 800,28)		50,08 (29,68 – 131,29)		55,07 (43,43 – 73,05)		
Bilateral girişim	Var	106,73 (3,5 – 693,11)	0,012*	68,19 (14,32 – 123,25)	0,530	43,18 (30,55 – 59,49)	0,124	50,66 (37,61 – 64,21)	0,755	
	Yok	9,89 (0,34 – 477,6)		19,52 (2,47 – 800,28)		50,05 (29,68 – 131,29)		53,63 (43,43 – 73,05)		
Hematom boşaltılması	Var	34,46 (0,34 – 693,11)	0,06	50,1 (6,2 – 800,28)	0,461	49,12 (30,55 – 71,51)	0,545	48,86 (37,61 – 64,21)	0,570	
	Yok	8,17 (0,77 – 477,6)		21,26 (2,47 – 185,18)		50,08 (29,68 – 131,29)		55,07 (43,43 – 73,05)		

Veriler çeyrekler dilimi (medyan [minimum – maksimum] olarak ifade edilmiştir.

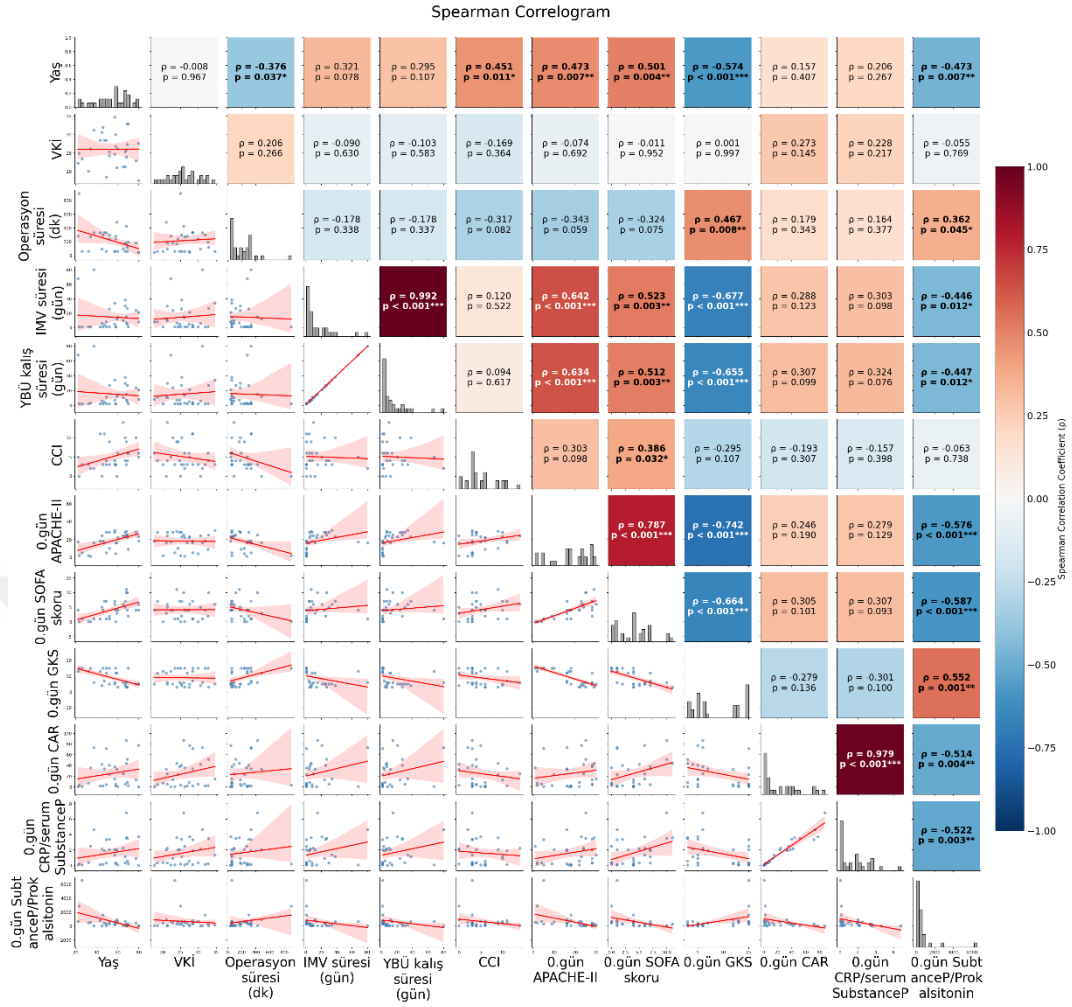
*Mann-Whitney U testi.

Genel örneklem üzerinden yapılan Spearman korelasyon analizinde, CGRP ve SP düzeyleri ile klinik şiddet skorları, hastane yatış parametreleri ve bazı prognostik göstergeler arasında anlamlı ilişkiler tespit edildi (Şekil 4. 6 ve Şekil 4. 7). Özellikle 0. gün serum CGRP düzeyleri, APACHE II ($\rho = 0,431$, $p = 0,012$), SOFA skoru ($\rho = 0,386$, $p = 0,032$) ve CAR ($\rho = 0,552$, $p = 0,001$) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdi. Benzer şekilde, 0. gün serum CGRP/Prokalsitonin oranı da bu klinik skorlarla anlamlı ilişki sergiledi. Buna ek olarak, 0. gün BOS CGRP düzeylerinin de APACHE II ($\rho = 0,362$, $p = 0,045$) ve CAR ($\rho = 0,447$, $p = 0,012$) ile pozitif yönde, GKS skoru ile ise negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği belirlendi ($\rho = -0,576$, $p = 0,002$). Bu bulgu, BOS CGRP düzeylerinin klinik kötüleşme ile birlikte artabileceğini düşündürdü. Öte yandan, SP düzeyleri (gerek serum gerek BOS) söz konusu klinik parametreler ile anlamlı bir korelasyon göstermedi. Bu durum, SP'nin hastalık şiddetiyle CGRP kadar yakından ilişkili bir biyobelirteç olmadığını işaret etti. Elde edilen korelasyon bulguları, özellikle CGRP'nin hem serum hem de BOS düzeylerinin klinik şiddet göstergeleri ile sistemik inflamatuvar yanıt parametreleriyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ve bu yönüyle CGRP'nin potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini ortaya koydu.



Şekil 4. 6. Genel örneklemede tanı anındaki (0.gün) SP ve CGRP değerlerinin, birbirleriyle ve diğer nicel parametrelerle olan korelogram grafiği ve Spearman korelasyon analizi sonuçlarının özeti.

Kısaltmalar: CCI: Charlson komorbidite indeksi, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, IMV: İnvasiv mekanik ventilasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, GKS: Glasgow koma skoru, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, ρ = korelasyon katsayısı (rho), p = anlamlı değeri



Şekil 4. 7. Genel örneklemde tanı anındaki (0.gün) CAR, CRP/Prokalsitonin ve SP/Prokalsitonin oranlarının, birbirleriyle ve diğer nicel parametrelerle olan korelogram grafiği ve Spearman korelasyon analizi sonuçlarının özeti.

Kısaltmalar: CAR: CRP/Albumin oranı, CCI: Charlson komorbidite indeksi, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, GKS: Glasgow koma skoru, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, ρ = korelasyon katsayısı (rho), p = anlamlı değeri

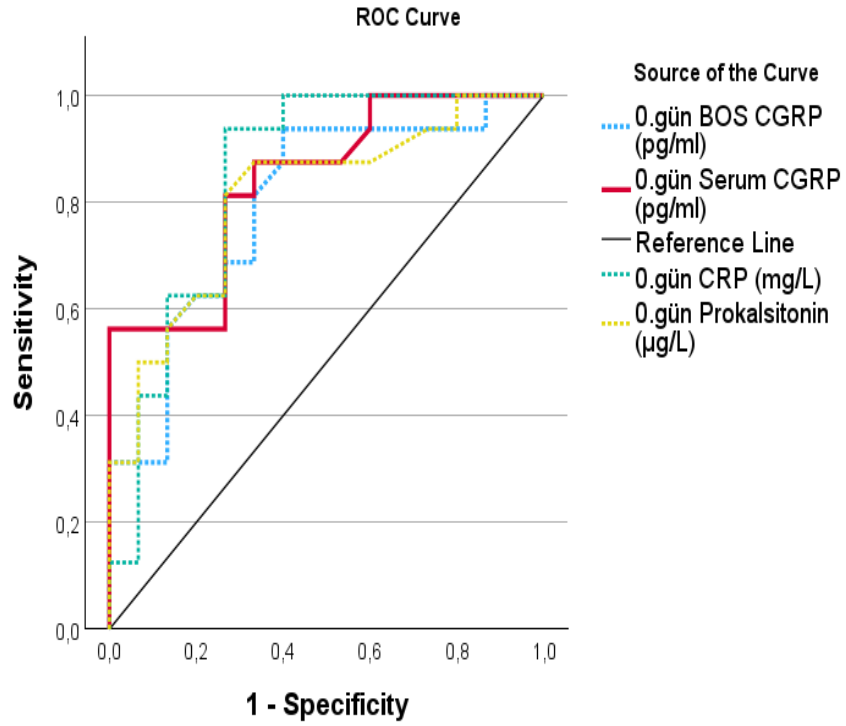
Tanı günü (0. gün) biyobelirteç düzeylerinin, POM hasta grubunu öngörme potansiyelini değerlendirmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirildi. Tanı (0.) günündeki parametrelerin POM hasta grubunun ön görülmesine ilişkin tanısal özellikleri ve kesim (cut-off) değerlerinin tanımlanması Tablo 4. 13'te sunuldu. Tanı anında ölçülen biyobelirteçlerin ayırt edici gücü değerlendirildiğinde, hem CGRP hem de klasik inflamasyon parametrelerinin yüksek tanısal doğruluk gösterdiği saptandı. Serum CGRP düzeyi için belirlenen AUC değeri 0,840 (95% CI: 0,702–0,977) olarak saptandı ve bu parametrenin ayırt edici gücünün yüksek düzeyde olduğu görüldü. Yapılan analizde, serum CGRP için optimum kesim noktası $\geq 43,76$ pg/mL olarak belirlendi. Bu eşik değerinde %100 spesifite, %56,3 sensitivite ve %100 pozitif prediktif değer (PPV) elde edildi. Bu bulgular, yüksek serum CGRP düzeylerinin POM varlığını güçlü şekilde gösterebildiğini ortaya koydu. Benzer şekilde, BOS CGRP düzeyi için AUC değeri 0,796 (%95 CI: 0,635 – 0,957) olarak belirlendi ve $\geq 3,51$ pg/mL eşik değeri %93,8 sensitivite ile %90 negatif prediktif değer (NPV) sağladı. Bu bulgu, BOS CGRP düzeyinin POM tanısında oldukça duyarlı bir belirteç olabileceğine işaret etti. En yüksek AUC değerlerinden biri CAR (CRP/albumin oranı) için elde edildi (AUC = 0,858). Bu parametre için belirlenen $\geq 3,45$ kesim değeri, %100 sensitivite ve %100 NPV sağladı. Ayrıca, CRP ve prokalsitonin düzeyleri de sırasıyla AUC: 0,846 ve AUC: 0,808 olarak saptanarak yüksek tanısal güce sahip oldukları gösterildi. Ayrıca, CRP/serum Substans P oranı (AUC = 0,829) ve serum Substans P/prokalsitonin oranı (AUC = 0,825) gibi türetilmiş oranlar da yüksek tanısal performans gösterdi. Özellikle, serum Substans P/prokalsitonin oranı için belirlenen $\leq 267,2$ cut-off değeri %86,7 spesifite ve %85,7 PPV sağladı. Bu da daha düşük oranın menenjit varlığı ile ilişkili olabileceğini gösterdi. POM hasta grubuna yönelik prediktif özelliklerinin incelenmesine ait ROC analizi eğrileri Şekil 4. 8'de, oransal değerlerin prediktif özelliklerinin incelenmesine ait ROC analizi eğrileri ise Şekil 4. 9'da sunuldu. Youden J indeksi baz alınarak yapılan bu ROC analizi sonucunda, hem klasik inflamasyon belirteçleri (CRP, prokalsitonin, CAR) hem de nöropeptid temelli biyobelirteçler (CGRP ve Substans P oranları), POM tanısında anlamlı bir

tanısal performans gösterdi. Özellikle CGRP'nin yüksek özgüllüğü dikkat çekerek, bu biyobelirtecini tanı sürecinde öne çıktığını ortaya koydu.

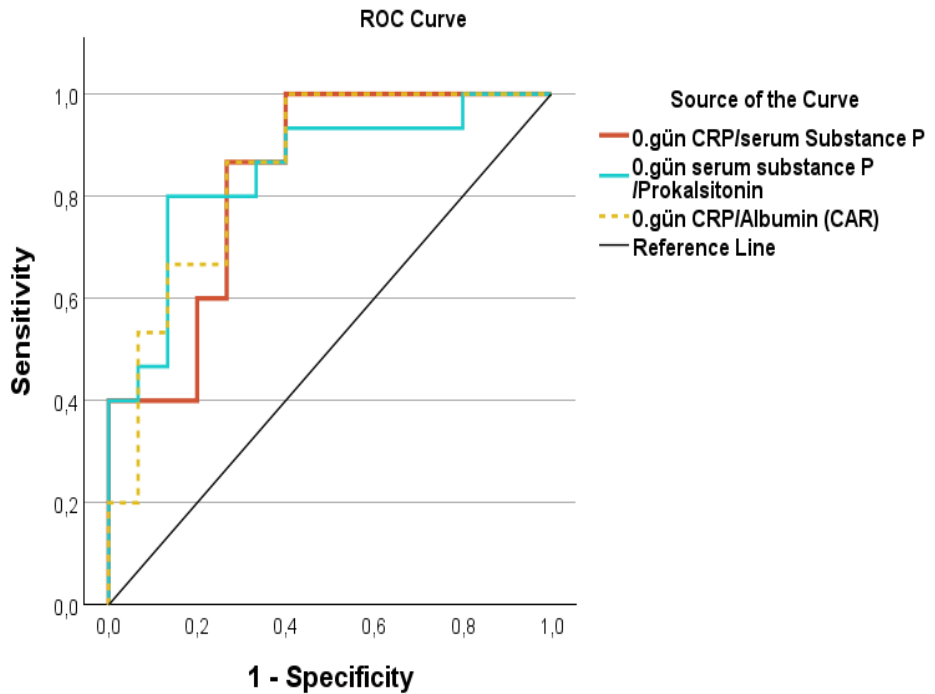
Tablo 4. 13. Tanı günündeki parametrelerin POM hasta grubunun ön görülmesine ilişkin tanısal özellikleri ve kesim (cut-off) değerlerinin tanımlanması.

Tanı günü (0.) parametreler	AUC (%95 CI)	Cut-off	P [†]	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	NPV (%)	PPV (%)
Serum CGRP (pg/ml)	0,840 (0,702 – 0,977)	≥ 43,76	<0,001 [†]	%56,3	%100	%68,2	%100
BOS CGRP (pg/ml)	0,796 (0,635 – 0,957)	≥3,51	<0,001 [†]	%93,8	%60,0	%90,0	%71,4
CRP (mg/L)	0,846 (0,70 – 0,992)	≥16,1	<0,001 [†]	%93,8	%73,3	%91,7	%78,9
Prokalsitonin (µg/L)	0,808 (0,654 – 0,963)	≥0,12	<0,001 [†]	%81,3	%73,3	%78,6	%76,5
CAR	0,858 (0,715 – 0,991)	≥3,45	<0,001 [†]	%100	%60,0	%100,0	%71,4
CRP/serum SubstansP oranı	0,829 (0,680 – 0,978)	≥0,468	<0,001 [†]	%87,5	%73,3	%84,6	%77,8
Serum Substans P /Prokalsitonin oranı *	0,825 (0,677 – 0,973)	≤267,2	<0,001 [†]	%75,0	%86,7	%76,5	%85,7

[†]Youden J indeksi baz alınmıştır. * Daha düşük değerler, pozitif vaka (menenjit grubu) lehinedir. Referans Kategori: Kontrol grubu. **Kısaltmalar:** AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Alıcı işletim karakteristiği, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı), NPV: Negatif predikif değer, PPV: Pozitif predikif değer, CRP: C-reaktif protein, CAR = CRP/Albumin oranı.



Şekil 4. 8. Tanı günü (0. gün) serum ve BOS CGRP (pg/ml) düzeylerinin menenjit grubuna yönelik prediktif özelliklerinin incelenmesine ait ROC analizi eğrileri.



Şekil 4. 9. Tanı günü (0. gün) oransal değerlerin menenjit grubuna yönelik prediktif özelliklerinin incelenmesine ait ROC analizi eğrileri.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışması, POM tanısı alan hastalarda CGRP ve SP düzeylerinin tanısal ve prognostik değerini hem serum hem de BOS düzeyinde araştıran ilk klinik araştırmadır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, POM tanısı alan hastalarda tanı anında ölçülen CGRP düzeylerinin hem serumda hem de BOS'ta anlamlı şekilde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık, SP düzeyleri her iki biyolojik matrikste de hasta ve kontrol grupları arasında benzer bulunmuştur. CGRP'nin hem serumda hem de BOS'ta ölçülen düzeyleri, POM'un tanısında ayırt edici olduğu gibi, hastalık şiddetini yansıtmaya açısından da anlamlı bir potansiyel sergilemiştir. CGRP, özellikle de ve ilginç olarak serumda ölçülen CGRP, POM'un tanı ve prognozunda güçlü bir biyobelirteç adayı olarak öne çıkarken, SP düzeyleri mutlak değerler açısından ayırt edici bir rol üstlenmemiştir. Bu bağlamda bu tez çalışması, POM'daki nöroinflamatuvar süreçlerin tanısal yansımalarının biyobelirteç temelli değerlendirilmesine yönelik literatürdeki sınırlı sayıda veriye önemli katkılar sunmaktadır.

POM, kraniyal cerrahi girişimlerin ardından gelişebilen ve yüksek mortalite ile morbiditeye yol açabilen ciddi bir komplikasyondur. Klinik seyri; etken mikroorganizmanın virölansı, hastanın immün durumu ve tanı/tedavi sürecinin etkinliği gibi çok sayıda değişkenden etkilenmektedir. Bununla birlikte, yalnızca enfeksiyöz süreçler değil, aynı zamanda cerrahi travmanın tetiklediği nöroinflamatuvar yanıt da postoperatif dönemde klinik tabloyu ağırlaştırabilmekte ve komplikasyon gelişimini kolaylaştırabilmektedir. Gelişmiş cerrahi teknikler ve enfeksiyon kontrol protokollerine rağmen, POM günümüzde hala ciddi ve çözülmemiş sorunlardan biri olmaya devam etmektedir [2,46]. Patofizyolojik düzeyde, POM yalnızca bakteriyel ajanlarla ilişkili değildir. Cerrahi stresin ve doku hasarının başlattığı immünolojik süreçler de hastalığın seyrinde önemli rol oynar [2]. Tanısal açıdan bakıldığında, POM'un doğru şekilde saptanması bir takım zorluklar içermektedir. Klinik bulguların nonspesifik olması, BOS kültürlerinin sıklıkla negatif sonuç vermesi ve cerrahiden kaynaklanan inflamasyonun enfeksiyon ile ayırt edilmesindeki güçlükler, tanı koyma sürecini karmaşık hale getirmektedir [37]. Bu nedenlerle, BOS laktat, glukoz ve protein gibi klasik parametrelerin sınırlı sensitivite ve spesifitesi POM tanısında çoğu zaman yetersiz

kalmaktadır [62-64]. Son yıllarda, bu tanısal boşluğu doldurmak amacıyla yürütülen çalışmalar, yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına ve tanısal parametrelerin kombine şekilde değerlendirilmesine odaklanmıştır. Bu doğrultuda, Zheng ve ark. tarafından yürütülen çok merkezli gözlemsel bir çalışmada POM tanısında rutin BOS ve kan parametrelerinin birlikte değerlendirildiği ayırt edici bir algoritma geliştirilmiş ve bu yaklaşımın tanısal doğruluğu anlamlı ölçüde artırdığı bildirilmiştir [105]. Ancak bu önemli katkıya rağmen model yalnızca klasik laboratuvar bulgularına dayanmaktadır ve POM'un karmaşık nöroinflamatuvar doğasını yansıtan biyobelirteçlerin tanısal süreçteki yerini doldurmamaktadır. Bu nedenle POM'un daha doğru, erken ve özgül biçimde tanımlanabilmesi için yeni biyobelirteçlerin klinik kullanıma kazandırılması gerekliliği devam etmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda nöroinflamatuvar süreçlerde kritik rol oynayan CGRP ve SP düzeyleri, hem BOS hem de serum örneklerinde değerlendirilmiştir. Özellikle CGRP düzeyleri, hem serum hem BOS'ta POM tanılı hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup klasik inflamasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığında tanı için daha yüksek spesifite ve prediktif değer sunmuştur. Bu fark, böbrek fonksiyonlarının (eGFR) kovaryant olarak kontrol edilmesinden sonra da istatistiksel anlamlılığını korumuştur. Bu durum, CGRP düzeylerindeki artışın yalnızca renal klirens değişiklikleriyle açıklanamayacağını, doğrudan hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Serum CGRP için elde edilen yüksek AUC değeri ve %100 spesifite, yüksek serum CGRP düzeylerinin POM varlığını güçlü biçimde işaret edebildiğini göstermektedir. BOS CGRP düzeylerinin yüksek sensitiviteye sahip olması ise, bu parametrenin özellikle hastalığı dışlama açısından değerli olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca CGRP düzeylerinin APACHE II, SOFA ve GKS gibi klinik skorlarla gösterdiği anlamlı korelasyon bu biyobelirtecın yalnızca hastalığın varlığını değil, aynı zamanda şiddetini yansıtmaya potansiyelini de ortaya koymuştur. Cerrahi ve enfeksiyöz durumlarda CGRP düzeylerinde değişiklikler görülebileceği bilinmektedir [84,85]. Hoffmann ve ark. bakteriyel menenjit hayvan modelinde BOS'ta ölçülen CGRP düzeyinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir ve çalışmamızın bulguları ile uyumludur [87]. Çalışmamızın bulguları, CGRP'nin POM gibi kompleks ve çok faktörlü bir klinik tablo içerisinde yalnızca bir inflamasyon yanıtı ürünü olmadığını, aynı

zamanda bu yanıtın şiddetini ve seyrini belirlemede önemli bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde, bildiğimiz kadarıyla CGRP'nin POM hastalarında tanıs ve prognostik rolünü değerlendiren herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle, çalışmamızın bulguları literatüre özgün ve önemli katkılar sunmaktadır. Önceki araştırmalar, CGRP'nin nöroinflamatuvar süreçlerdeki rolünü farklı klinik durumlarda ortaya koymuştur. Migren, sepsis ve travmatik beyin hasarı gibi pek çok nörolojik ve sistemik hastalıkta CGRP düzeylerinin değiştiği ve bu değişikliğin hastalık şiddeti ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [83,106,107]. Bakteriyel menenjit hayvan modelinde yapılan bir çalışmada, CGRP'nin immün yanıtı modüle ederek sitokin fırtınasını azalttığı, bu sayede mortaliteyi ve nörolojik kötüleşme oranlarını düşürdüğü bildirilmiştir [86]. Pinho-Ribeiro ve ark.'nın deneysel çalışmasında ise bakterilerin meninkslerdeki nosiseptör sinir liflerini hedefleyerek CGRP salınımını uyardığı ortaya konmuştur [108]. Çalışmamızda POM hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla tespit ettiğimiz anlamlı serum ve BOS CGRP düzeyindeki yüksekliğin nedeni bu mekanizmalarla açıklanabilir. Naseri Alavi ve ark. serum CGRP düzeylerinin şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastalarda, hafif/orta dereceli travmatik beyin hasarı bulunan hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bildirmiştir [109]. Bu bulgular doğrultusunda, serum CGRP düzeyindeki artışın beyin hasarı olan hastalarda travmatik beyin hasarı şiddetinin önemli bir göstergesi olabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca, bu çalışmada serum CGRP düzeylerinin zaman içinde düştüğü ancak düşüş hızının şiddetli travmatik beyin hasarı olan hasta grubunda daha yavaş olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da POM hastalarının serum ve BOS CGRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tanının 3. gününde bir düşüş izlenmiştir. Bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamasının nedeni, çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık şiddetinin yüksek olması (GKS ortancası 0. günde 5) ve dolayısıyla CGRP düzeylerindeki düşüşün daha yavaş seyretmesi olabilir. Bu durum tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek dinamiklerin daha uzun takip süreleri ile değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. CGRP'nin, hem merkezi hem de periferik sinir sistemindeki nöronal hücreler tarafından eksprese edildiği ve özellikle vazodilatasyon ile reperfüzyon mekanizmaları aracılığıyla iskemik ve hemorajik süreçlerde potansiyel bir

nöroprotektif rol üstlenebileceği de literatürde gösterilmiştir [110-112]. Travma veya iskemik beyin hasarı sonrası erken dönemde CGRP düzeylerinde belirgin bir artış meydana gelir ve bu artış, beyin damarlarında vazodilatasyona, bölgesel kan akışının artmasına ve oksijenlenmenin iyileştirilmesine katkıda bulunur [112]. Böylece, nöronal dokunun sekonder hasardan korunması hedeflenir. Ancak hastalık ya da travmanın şiddeti arttıkça, bu koruyucu mekanizmaların etkinliği azalabilir. İnflamatuvar süreçlerin baskın hale gelmesiyle birlikte CGRP'nin nöroprotektif etkisi sınırlı kalabilir [109]. Çalışmamızda POM tanısı alan hastalarda serum ve BOS düzeylerinde saptanan CGRP yüksekliği bu bağlamda organizmanın erken fazda inflamasyona ve doku hasarına karşı geliştirdiği homeostatik bir yanıt olarak da değerlendirilebilir. Bu bulgular, bizim çalışmamızda CGRP düzeylerinin yalnızca tanı değeri taşımakla kalmayıp, aynı zamanda patofizyolojik sürecin bir parçası olduğunu desteklemektedir. Elde ettiğimiz bulgular ışığında, serum CGRP düzeylerinin yüksek spesifite ve yüksek PPV değeri, yanlış pozitifliği minimize ederek antibiyotik tedavisinin gereksiz kullanımını da azaltma potansiyeli taşımaktadır. Bununla birlikte, BOS CGRP'nin yüksek sensitivite sunması bu parametrenin hastalığı dışlamada yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılmasını daha uygun hale getirebilir. Bu özellikleriyle CGRP, hem tanıyı doğrulayıcı hem de tanıyı dışlayıcı stratejilerde, farklı biyolojik matrikslerden (serum ve BOS) elde edilen ölçümleriyle birlikte kullanılabilecek özgün ve çok yönlü bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda klasik inflamasyon belirteçleri olan CRP, PCT de yüksek tanısal performans göstermiş, ancak CGRP'nin özellikle spesifite açısından bu belirteçlerden üstün olduğu görülmüştür. SP açısından değerlendirildiğinde ise, her iki biyolojik matrikste mutlak değerlerin POM hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark göstermemesi bu nöropeptidin POM'daki rolünü sorgulatmaktadır. Ayrıca SP düzeyleri ile klinik şiddet skorları, mortalite, YBÜ kalış süresi veya sepsis varlığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, SP'nin POM patofizyolojisinde merkezi bir biyobelirteç rolü üstlenmediğini düşündürmektedir. Hayvan modellerinde SP'nin menenjitte bağlı vasküler permeabilite artışında etkili olduğu gösterilmiş olsa da, bu etkinin insanlar üzerindeki klinik karşılığının belirgin olmadığı anlaşılmaktadır [91,92]. Mevcut literatür incelendiğinde, menenjit hastalarında serum ve BOS'ta SP

düzeylerinin nasıl değiştiğini değerlendiren bir klinik çalışmaya rastlanmamaktadır. Bununla birlikte, SP düzeylerinin santral sinir sistemi ile ilişkili diğer inflamatuvar durumlarda değiştiğine dair bazı kanıtlar mevcuttur. Lorente ve ark. serum SP düzeyinin şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastalarda yaralanmanın ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir [93]. Benzer şekilde, spontan intraserebral kanamalı hastaları değerlendiren prospektif gözlemsel bir çalışmada da, mortalite gelişen olgularda serum SP düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir [95]. Bir başka çalışmada ise şiddetli travmatik beyin hasarı bulunan hastalarda hem ilk gün hem de takip eden dört gün boyunca yüksek seyreden serum SP düzeylerinin erken mortalite riskiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [94]. Ancak bu çalışmaların ortak özelliği, SP düzeylerinin travmatik veya hemorajik beyin hasarı gibi primer beyin hasarını içeren klinik durumlarla ilişkili olmasıdır. Oysa POM, çoğunlukla enfeksiyöz ve cerrahi stres temelli sekonder nöroinflamatuvar bir süreçtir. SP, sinir sonlanmalarından salınan bir nöropeptittir ve etkisini çoğunlukla lokal düzeyde, özellikle meninksler ve vasküler yapılarda gösterir [4]. Çalışmamızda, POM hastalarında hem serum hem de BOS'ta SP düzeylerinde 3. günde hafif bir artış gözlemlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum, birkaç olası mekanizmayla açıklanabilir. İlk olarak, SP'nin dinamik yapısı ve kısa yarı ömrü, plazma ve BOS düzeylerinde dalgalanmalar oluşturabilir. Bu nedenle ölçülen değerler, gerçek fizyopatolojik değişimi tam olarak yansıtmayabilir. SP inflamatuvar süreçlerde zamanla değişen salıverilim profili gösterir [113]. Literatürde, SP'nin yalnızca sinir uçlarından değil, aynı zamanda immün hücrelerden de salındığı ve bu salınımın sitokin yanıtı ile tetiklenebileceği gösterilmiştir [114]. Özellikle interlökin-1 β , tümör nekroz faktör- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin varlığında nörokinin-1 reseptör ekspresyonunun ve SP üretiminin arttığı, bu nedenle SP'deki artışın inflamatuvar yanıtın ileri evrelerinde veya ikincil komplikasyonların gelişimi sırasında daha belirgin hale gelebileceği bildirilmiştir [4]. Benzer şekilde, O'Connor ve ark. SP'nin erken inflamasyon fazında sınırlı etkiler gösterdiğini, buna karşın doku hasarı ve sitokin aracılı immün aktivasyonun artmasıyla birlikte inflamasyonun daha geç evrelerinde ön plana çıktığını bildirmiştir [115]. Çalışmamızda özellikle 3. gün gibi erken sayılabilecek bir zaman diliminde,

istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşamayan artış bu nedenle oluşmuş olabilir. Dolayısıyla, çalışmamızda SP düzeylerinin erken dönemde anlamlı fark göstermemesi, ölçüm zamanlamasıyla ilişkili sınırlılıkları ve SP'nin inflamasyondaki potansiyel geç yanıt karakterini yansıttırıyor olabilir. Yakın tarihli Dux ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada rat dura materinde yapılan deneylerde, CGRP salınımı ile SP salınımı arasında ters yönlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir [116]. Söz konusu çalışmada, gliseril trinitrat ile CGRP salınımının artırıldığı koşullarda SP salınımının baskılandığı, buna karşılık anti-CGRP antikoları ile CGRP'nin inhibe edilmesinin SP salınımını artırdığı bildirilmiştir. Bu bulgu, CGRP'nin artış gösterdiği durumlarda SP salınımının fizyolojik olarak baskılanabileceğini ve iki nöropeptidin aynı anda yükselmesinin beklenmeyebileceğini ortaya koymaktadır. Bu deneysel veriler, çalışmamızda POM hasta grubunda CGRP düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunmasını buna karşılık SP düzeylerinin kontrol grubu ile benzer seyretmesini açıklayan önemli bir dayanak sunmaktadır. POM'da belirginleşen nöroinflamatuvar ve vasküler yanıtın CGRP üzerinden baskın biçimde yürütülmesi, SP'nin akut fazda belirgin bir artış göstermemesine yol açmış olabilir. Ayrıca, çalışmamızda POM hasta grubunda hem serum hem de BOS'ta ölçülen CGRP düzeylerinin 3. günde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte azalma eğiliminde olması; buna karşılık, SP düzeylerinin her iki biyolojik matrikste de anlamlılık düzeyine ulaşmasa da artış göstermesi söz konusu ters yönlü ilişkiyi destekler niteliktedir. Bu durum SP'nin POM'da bağımsız bir akut faz biyobelirteci olarak değil CGRP ile etkileşim halinde inflamasyonun zamanlamasına ve şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösteren ikincil bir modölatör olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ek olarak, çalışmamızda BOS ve serumdaki SP düzeylerinin klinik şiddet skorlarıyla paralel bir değişim göstermemesi, bu nöropeptidin tanısallık ve prognostik açıdan sınırlı bir değere sahip olduğunu desteklemektedir. BOS ve serum SP düzeyleri ile YBÜ yatış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi parametreler arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç, SP'nin POM'un klinik yönetiminde yönlendirici bir gösterge olarak kullanılmasının uygun olmayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, SP'nin mutlak düzeyleri anlamlı farklılık göstermese de, SP'nin CRP ve PCT gibi inflamasyon belirteçleriyle oluşturduğu

bazı oransal değerlerin tanısal performans göstermesi dikkat çekicidir. Bu durum, SP'nin tek başına değil, inflamatuvar yanıtın bağlamsal bir bileşeni olarak değerlendirildiğinde dolaylı bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu bulgu, SP'nin bağımsız bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği anlamına gelmemekte, aksine inflamatuvar ağ içindeki ikincil konumunu işaret etmektedir. Literatürde, CGRP ve SP'nin sinir terminallerinde sıklıkla birlikte bulunduğu ve aynı yoğun çekirdekli veziküller içerisinde depolandığı, bu nedenle uyarı sonrasında eş zamanlı olarak salınabildikleri yönünde genel bir görüş hakimdir [117,118]. Bununla birlikte, bazı araştırmalarda CGRP ve SP'nin her zaman aynı veziküler yapılar içinde yer almadığı, yalnızca CGRP ya da yalnızca SP içeren ayrı depolama veziküllerinin de bulunduğu bildirilmiştir [119,120]. Bu gözlem, CGRP ve SP'nin salınımının her zaman eş zamanlı olmayabileceğini bu nöropeptidlerin farklı mekanizmalarla ve birbirinden bağımsız zamanlamalarla salınabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca literatürde, SP pozitif nöronların büyük çoğunluğunun aynı zamanda CGRP pozitif olduğu, ancak CGRP pozitif nöronların yalnızca bir kısmının SP eksprese ettiği de raporlanmıştır [121,122]. Bu çalışmalarla ortaya konan bulgular da çalışmamızda CGRP düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek bulunmasına karşın SP düzeylerinin kontrol grubuyla benzer olmasını açıklayabilecek olası mekanizmalardan biri olarak değerlendirilebilir.

Birçok çalışma, POM gelişimini etkileyen hasta özellikleri ve BOS drenaj sistemleri dahil olmak üzere çok sayıda risk faktörünü tanımlamaktadır. POM gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olarak BOS drenaj sistemi kullanımı olarak tanımlanmıştır [123-125]. EVD ilişkili risk faktörlerinin incelendiği 2025 yılına ait bir metaanaliz ve derlemede EVD ilişkili enfeksiyon oranının %1,9 ile %36 arasında değiştiği bildirilmiştir [126]. LD ile ilişkili enfeksiyonları ele alan çalışmalarda ise enfeksiyon oranları %3 ile %10 arasında değiştiğini raporlanmıştır [127,128]. Çalışmamızda, EVD/LD uygulanan 83 hastanın 16'sında POM gelişmiş ve enfeksiyon oranı %19,3 olarak hesaplanmıştır. Bu oran, literatürde bildirilen aralıklarla uyumludur. POM tanısı alan hastaların yaş ortalaması $60,5 \pm 12,1$ yıl olup kontrol grubuna ($47,9 \pm 17,8$ yıl) göre anlamlı şekilde yüksekti. Bu durum, EVD/LD bulunan hastalarda yaşın POM gelişimi açısından risk faktörü olduğunu destekleyen literatürle uyumludur [44,129]. Kraniotomi sonrası menenjit riskini

değerlendiren retrospektif bir kohort çalışmasında 65 yaş üstünün menenjit gelişimi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır [124]. EVD bulunan ve YBÜ’de takip edilen 120 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada EVD ilişkili enfeksiyonu bulunan hastaların yaş ortalaması $63,59 \pm 10,49$ yıl olup enfeksiyonu bulunmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu raporlanmıştır [130]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %77,42’sini erkekler oluşturmakla birlikte cinsiyet, vücut kitle indeksi ve CCI açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. BOS drenaj sistemleri (EVD/LD) ilişkili enfeksiyon risk faktörlerinin değerlendirildiği 232 hastanın dahil edildiği prospektif ve gözlemsel bir çalışmada hastaların %72’sinin erkek hastalardan oluştuğu ancak menenjit hasta grubu ile menenjit olmayan grup arasında cinsiyet dağılımının benzer olduğu belirtilmiş olup çalışmamızın bulguları ile uyumludur [48]. Sarkis ve ark.’nın subaraknoid hemoraji hastalarında EVD ilişkili enfeksiyon risk faktörlerini değerlendirdikleri yakın zamanlı çalışmada cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından santral sinir sistemi enfeksiyonu bulunan ve bulunmayan hastalar arasında çalışmamızın bulguları ile benzer şekilde anlamlı bir fark saptanmamıştır [97]. Benzer şekilde, EVD ilişkili enfeksiyon gelişimini etkileyen klinik ve radyolojik faktörler de literatürde ayrıntılı şekilde ele alınmış ve bazı değişkenlerin enfeksiyon riskini anlamlı düzeyde artırabileceği gösterilmiştir. EVD ilişkili enfeksiyonlar için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir metanalizde subaraknoid hemoraji ve intraventriküler hemorajinin enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olduğu buna karşın hidrosefali, beyin tümörü gibi patolojilerin ve CCI skorunun EVD ilişkili enfeksiyon gelişimi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı belirtilmiştir [131]. Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu şekilde hasta popülasyonunun %51,61’inde beyin ödemi, %35,48’inde subaraknoid hemoraji, %32,26 intraventriküler hemoraji mevcuttu ve POM hasta grubunda beyin ödemi ve intraventriküler hemoraji olan hastaların oranı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. Bazı çalışmalarda, cerrahi süresi, BOS kaçağı, yaş, EVD/LD gibi faktörler birlikte değerlendirilmiş ve daha uzun operasyon süresinin postoperatif enfeksiyon riskini artırabileceği öne sürülmüştür [38,44,132,133]. Khalaveh ve ark. ise YBÜ’de izlenen ve EVD uygulanan hastalarda enfeksiyonla ilişkili risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında cerrahi operasyon süresinin enfeksiyon gelişimine anlamlı bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir

[47]. Hussein ve ark. EVD/LD bulunan nöroşirürji hastalarında menenjit risk faktörlerini inceledikleri çalışmasında cerrahi operasyon süresinin menenjit gelişimi üzerine anlamlı bir etkisini tespit edememişlerdir [48]. Çalışmamızda da cerrahi operasyon süresi, POM gelişen hasta grubu ile kontrol grubu arasında benzer bulunmuştur. Bu bulgu, çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonu ile benzer özellikler taşıyan Khalaveh ve ark. ile Hussein ve ark. tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Cerrahi sürelerin benzerliği, nöropeptit düzeylerindeki farklılıkların sadece cerrahi süreden kaynaklanmadığını ve inflamatuvar sürece özgü olabileceğini de düşündürmektedir. Çalışmamızdaki en çarpıcı bulgulardan biri de POM hastalarının %93,75'inde mortalite görülmesine karşılık kontrol grubunda bu oran %20'dir. Bu fark, POM'un son derece mortal seyreden bir klinik tablo olduğunu ortaya koymaktadır. POM mortalitesini tahmin etmek için ilgili faktörleri belirlemek amacıyla Chouhdari ve ark. tarafından yapılan çalışmada POM mortalitesinin %50 olduğu ancak mortalitenin %94,1'nin invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda olduğu belirtilmiştir [79]. Çalışmamızda POM hastalarının hepsinin invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu ve kontrol grubuna kıyasla invaziv mekanik ventilasyon süresi anlamlı şekilde uzundu. POM hasta grubunda izlenen yüksek mortalite bu anlamda sürpriz değildir. Ayrıca, ventilasyon süresinin uzaması, sekonder komplikasyonlara (örneğin ventilatör ilişkili pnömoni, sepsis, hemodinamik dengesizlikler) zemin hazırlayarak mortalite riskini daha da artırabilir. Bu durum, çalışmamızda izlenen yüksek mortalitenin yalnızca enfeksiyonun varlığıyla değil, aynı zamanda bu enfeksiyonun tetiklediği sistemik komplikasyonlarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda POM grubunda trakeal kültür pozitifliği (%81,25), sepsis/septik şok (%81,25), vazoaktif ajan ihtiyacı (%75) ve YBÜ kalış süresi anlamlı biçimde daha yüksektir. Bu durum, POM'un sistemik komplikasyonlara yol açtığını ve hastane kaynaklı enfeksiyonların klinik seyri ağırlaştırdığını göstermektedir. Nitekim, literatürde de POM'un YBÜ kalış süresini uzattığı, mekanik ventilatör bağımlılığı oluşturduğu ve mortaliteyi anlamlı düzeyde yükselttiği sıkça raporlanmaktadır [78,134,135]. Bu bulgular, POM'un yüksek mortalite riski taşıyan, sistemik etkilerle seyreden ve klinik yönetimde öncelikli dikkat gerektiren ciddi bir komplikasyon olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışma prospektif ve gözlemsel tasarımıyla literatüre önemli veriler sunmakla birlikte, bazı sınırlılıklar içermektedir. Birincisi; örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması ve tek merkezli yürütülmesi elde edilen bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. İkinci olarak, çalışmamızda nöropeptit düzeyleri tanı günü ve tanının 3. günü ölçülmüştür ve mortalite ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Daha geniş örneklem içeren gelecekte yapılacak çalışmalar ile CGRP ve SP'nin zamansal dinamikleri ve mortalite ile ilişkisi belirlenmelidir. Üçüncü olarak, nöropeptid düzeylerinin mikrobiyolojik etken türleriyle karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda moleküler düzeyde reseptör ekspresyon analizleri ve mikroorganizma düzeyinde nöropeptit düzeyleri karşılaştırması yapılmalıdır. Çalışmanın güçlü yönlerinden biri, BOS ve serum örneklerinde aynı anda CGRP ve SP düzeylerinin değerlendirilmiş olması ve eGFR gibi önemli bir fizyolojik parametrenin analizlerde kontrol edilmesidir. Gelecekte, daha geniş örneklemli, çok merkezli ve zamansal takibi genişleten çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, CGRP için kesin cut-off değerlerinin oluşturulmasına, algoritmik risk skorlarına entegre edilmesine ve klinik karar destek sistemlerinde kullanılmasına zemin hazırlayacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen veriler, hem serum hem de BOS CGRP düzeylerinin hem tanı hem de klinik şiddet tayininde POM yönetiminde birbirini tamamlayan biyobelirteçler olduğunu ortaya koymuştur. Serum CGRP %100 özgüllük ile tanıyı kesinleştiren güvenilir bir belirteçken; BOS CGRP %93,8 duyarlılık oranıyla vakaları yakalamada son derece hassas bir tarama aracıdır. Serum CGRP düzeylerinin sunduğu tam özgüllük rutinde gereksiz müdahale riskini minimize ederken, BOS CGRP düzeyleri ise olguların ayırıcı tanısında kolaylık sağlayacaktır. Substans P ise, POM'a özgü bir belirteç olma niteliğini taşımamaktadır. CGRP'nin güçlü biyolojik temelleri, klinik skorlarla korelasyonu ve ROC analizindeki yüksek tanısal gücü, bu molekülü hedefleyen tedavilerin gelecekte nöroenfeksiyonların yönetiminde kullanılabileceğine dair önemli bir kanıt sunmaktadır. Bu bağlamda çalışmamız, nöroinflamatuvar süreçlerin tanısal yansımalarının biyobelirteç temelli değerlendirilmesine yönelik literatürdeki sınırlı sayıdaki veriye anlamlı katkılar sağlamaktadır. Ancak bu tez çalışmasından elde edilen bulguların daha geniş örneklem sayısına sahip, çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca bulgularımız mortalite oranının oldukça yüksek olduğu POM'da CGRP'nin önemli bir ilaç hedefi olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda CGRP sadece bir biyobelirteç olarak değil, önemli bir ilaç hedefi olarak da değerlendirilmelidir. Gelecekte yapılacak olan preklinik ve klinik çalışmalar POM'da CGRP'nin hem prediktif hem de tedavideki rolüne odaklanmalıdır.

7. ÖZET

Postoperatif Menenjit Hastalarında Kalsitonin Gen İlişkili Peptid ve Substans P Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Giriş: Postoperatif menenjit (POM), intrakraniyal cerrahiler sonrası gelişebilen ciddi ve hayatı tehdit eden komplikasyonlardan biridir. Enfeksiyonun tanısı çoğu zaman gecikebilir; klinik belirtiler özgül değildir ve BOS kültür pozitifliği düşüktür. Bu durum, daha özgül ve erken tanı sağlayabilecek biyobelirteçlerin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu çalışmada, nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu bilinen CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) ve Substance P (SP) düzeylerinin POM tanı ve prognozundaki potansiyel rolü değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) POM şüphesi ile takip edilen 18 yaş ve üzeri hastaların dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Hastalar, POM tanısı alıp almama durumlarına göre iki gruba ayrılarak incelendi. POM tanısı almayan hastalar kontrol grubu, tanı alanlar ise hasta grubu olarak değerlendirildi. Her iki gruptan beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serum örnekleri alınmış; CGRP ve SP düzeyleri hem tanı günü (0.) gün hem de tanının 3. günde ölçülmüştür. Klinik parametreler, inflamatuvar belirteçler ile CGRP ve SP düzeyleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamında, YBÜ’de izlenen toplam 291 intrakraniyal cerrahi girişim geçirmiş hasta değerlendirildi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 31 hasta analizlere dahil edildi. Bu hastalar, POM tanısı alma durumlarına göre iki gruba ayrıldı. POM tanısı almayan 15 hasta kontrol grubunu, POM tanısı alan 16 hasta ise hasta grubunu oluşturdu. Hastaların 0. gün serum SP düzeyi 49,12 pg/ml (minimum-maksimum: 29,68 – 131,29) BOS SP 10,6 pg/ml (minimum-maksimum: 0,5 – 269,63) olup POM hasta grubu ve kontrol grupları arasından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Serum CGRP ve BOS CGRP düzeyleri ortalaması ise 0.günde sırasıyla 13,01 pg/ml (minimum-maksimum: 0,34 – 693,11), 6,48 pg/ml (minimum- maksimum: 0,2 – 492,12) olup POM hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti

($p<0,001$, $p=0,004$). Serum CGRP düzeylerinin ROC analizinde %100 spesifite ve yüksek AUC değeriyle dikkat çektiği saptanmıştır. CGRP düzeyleri, APACHE II, SOFA ve GKS gibi klinik skorlarla da anlamlı korelasyon göstermiştir. POM hastalarında mortalite oranı %93,75 olup, invaziv mekanik ventilasyon süresi, sepsis, trakeal enfeksiyon gibi komplikasyonlar anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Sonuç: CGRP düzeyleri, POM tanısında ve hastalığın şiddetini belirlemede yüksek özgüllüğe sahip, güçlü bir prognostik biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın, SP düzeylerinin klinik açıdan anlamlı bir belirleyici olmadığı saptanmıştır. Bu tez çalışması, mortalite riski yüksek olan POM vakalarında hem serum hem de BOS CGRP düzeylerinin, yüksek duyarlılık ve özgüllük sunan birer nöroinflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceğini ilk kez ortaya koymuştur. Elde edilen bu bulguların doğruluğunun, daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalsitonin gen ilişkili peptid, Substans P, Postoperatif menenjit, Yoğun bakım ünitesi.

8. ABSTRACT

Evaluation of the Levels of Calcitonin Gene-related Peptide and Substance P in Patients With Post-operative Meningitis

Introduction: Postoperative meningitis (POM) is one of the serious and life-threatening complications that can develop after intracranial surgery. Diagnosis of the infection is often delayed; clinical symptoms are non-specific and CSF culture positivity is low. This necessitates the investigation of biomarkers that could provide more specific and earlier diagnosis. In this study, the potential role of CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) and Substance P (SP) levels, known to be associated with neuroinflammatory processes, in the diagnosis and prognosis of POM was evaluated.

Materials and Methods: This study was designed as a prospective observational study involving patients aged 18 years and older who were followed up in the intensive care unit (ICU) with suspected POM. Patients were divided into two groups based on whether or not they received a POM diagnosis and were examined accordingly. Patients who did not receive a POM diagnosis were considered the control group, while those who received a diagnosis were considered the patient group. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum samples were collected from both groups; CGRP and SP levels were measured both on the day of diagnosis (day 0) and on day 3 after diagnosis. The relationships between clinical parameters, inflammatory markers, and CGRP and SP levels were statistically analysed.

Results: The study encompassed a total of 291 patients who underwent intracranial surgery at YBU, with 31 patients meeting the inclusion criteria being incorporated into the subsequent analyses. These patients were segregated into two distinct groups based on the presence or absence of a POM diagnosis. The 15 patients who did not receive a POM diagnosis constituted the control group, while the 16 patients who received a POM diagnosis comprised the patient group. The patients' serum SP level on day 0 was measured at 49.12 pg/ml (minimum-maximum: 29.68 – 131.29). CSF SP was measured at 10.6 pg/ml (with a minimum-maximum range of 0.5–269.63) and no statistically significant difference was found between the POM patient group and the control group. The mean serum CGRP and CSF CGRP levels on day 0 were 13.01 pg/ml (minimum-maximum: 0.34–693.11).

The mean concentration of CGRP in the study population was 6.48 pg/ml (minimum-maximum: 0.2–492.12) on day 0, respectively, and was found to be significantly elevated in the POM patient group in comparison to the control group ($p < 0.001$, $p = 0.004$). ROC analysis revealed that serum CGRP levels were of particular note, demonstrating 100% specificity and a high AUC value. CGRP levels exhibited a substantial correlation with clinical scores, including APACHE II, SOFA, and GCS. A mortality of 93.75% was observed among POM patients, and complications such as prolonged invasive mechanical ventilation duration, sepsis, and tracheal infection were significantly elevated.

Conclusion: CGRP levels emerge as a robust prognostic biomarker with high specificity for the diagnosis and severity assessment of POM. In contrast, SP levels were found not to be clinically significant indicators. This thesis demonstrates for the first time that both serum and CSF CGRP levels can be utilized as neuroinflammatory markers providing high sensitivity and specificity in POM cases with high mortality risk. These findings require further validation through studies involving larger sample cohorts.

Keywords: Calcitonin gene-related peptide, Substance P, Postoperative meningitis, Intensive care unit.

9. KAYNAKLAR

1. Mohan S, Jain KK, Arabi M et al. (2012) Imaging of meningitis and ventriculitis. *Neuroimaging Clin N Am* 22:557-583. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.04.003>
2. Hussein K, Bitterman R, Shofty B et al. (2017) Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review. *Clin Microbiol Infect* 23:621-628. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.013>
3. Russell FA, King R, Smillie SJ et al. (2014) Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 94:1099-1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>
4. Johnson MB, Young AD, Marriott I (2016) The Therapeutic Potential of Targeting Substance P/NK-1R Interactions in Inflammatory CNS Disorders. *Front Cell Neurosci* 10:296. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00296>
5. Lu YZ, Nayer B, Singh SK et al. (2024) CGRP sensory neurons promote tissue healing via neutrophils and macrophages. *Nature* 628:604-611. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07237-y>
6. Tyler KL (2010) Chapter 28: a history of bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol* 95:417-433. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(08\)02128-3](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(08)02128-3)
7. Collaborators GBDMAR (2023) Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 22:685-711. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00195-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00195-3)
8. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P et al. (2008) A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 14:1089-1096. <https://doi.org/10.3201/eid1407.070938>
9. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gurler N et al. (2016) Bacterial agents causing meningitis during 2013-2014 in Turkey: A multi-center hospital-based prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother* 12:2940-2945. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1209278>
10. Gonullu E, Soysal A, Yildiz I et al. (2020) Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidences of community-acquired pneumonia and pneumonia-related hospitalizations in children ≤ 5 years after its

- implementation into the national immunization program of Turkey. *Hum Vaccin Immunother* 16:2504-2508. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1727212>
11. Collaborators GBDM (2018) Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 17:1061-1082. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30387-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30387-9)
12. Coyle PK (1999) Overview of acute and chronic meningitis. *Neurol Clin* 17:691-710. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(05\)70162-6](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70162-6)
13. Bai AD, Boyd JG, Li W et al. (2025) Microbiology and long-term outcomes in community-acquired, nosocomial and post-neurosurgical meningitis with positive bacterial culture in Ontario, Canada: A population-based cohort study. *Int J Infect Dis* 157:107925. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.107925>
14. Davis LE (2018) Acute Bacterial Meningitis. *Continuum (Minneapolis)* 24:1264-1283. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000660>
15. The L (2020) A new roadmap for meningitis. *Lancet* 395:1230. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30865-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30865-5)
16. WHO guidelines on meningitis diagnosis, treatment and care. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK614847/>. Erişim tarihi: 14.11.2025.
17. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK et al. (2021) Viral meningitis: an overview. *Arch Virol* 166:335-345. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04891-1>
18. Petersen PT, Bodilsen J, Jepsen MPG et al. (2023) Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis. *Brain* 146:3816-3825. <https://doi.org/10.1093/brain/awad089>
19. Khalilzadegan A, Hadianfard AM, Ekram A et al. (2025) Characteristics and Distribution of Fungal Meningitis: A Systematic Review. *Infect Dis Clin Microbiol* 7:114-122. <https://doi.org/10.36519/idcm.2025.503>
20. Lin F (2024) Tuberculous meningitis diagnosis and treatment: classic approaches and high-throughput pathways. *Front Immunol* 15:1543009. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1543009>
21. Tattevin P, Tchamgoue S, Belem A et al. (2019) Aseptic meningitis. *Rev Neurol (Paris)* 175:475-480. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.005>

22. Etemadifar M, Fereidan-Esfahani M, Sedaghat N et al. (2023) Non-infectious meningitis and CNS demyelinating diseases: A conceptual review. *Rev Neurol (Paris)* 179:533-547. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.10.006>
23. Bineshfar N, Rezaei A, Mirahmadi A et al. (2022) Evaluation of the epidemiologic, clinical, radiologic, and treatment methods of patients with subacute and chronic meningitis. *BMC Neurol* 22:340. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02873-1>
24. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR (2010) Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 362:146-154. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0804573>
25. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U et al. (2021) Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* 398:1171-1183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00883-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00883-7)
26. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A et al. (2017) 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis* 64:e34-e65. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
27. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F et al. (2010) Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 50:291-322. <https://doi.org/10.1086/649858>
28. Ladhani SN, Campbell H, Lucidarme J et al. (2019) Invasive meningococcal disease in patients with complement deficiencies: a case series (2008-2017). *BMC Infect Dis* 19:522. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4146-5>
29. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T et al. (2011) Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol* 48:1643-1655. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.05.001>
30. Adriani KS, Brouwer MC, van de Beek D (2015) Risk factors for community-acquired bacterial meningitis in adults. *Neth J Med* 73:53-60
31. Simmons RD, Kirwan P, Beebejaun K et al. (2015) Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Med* 13:297. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0538-6>
32. Kim KS (2003) Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nat Rev Neurosci* 4:376-385. <https://doi.org/10.1038/nrn1103>

33. Lee GM (2020) Preventing infections in children and adults with asplenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020:328-335. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000117>
34. Meningitis. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>. Erişim tarihi: 14.11.2025.
35. Risk Factors for Meningococcal Disease. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/meningococcal/risk-factors/index.html>. Erişim tarihi: 14.11.2025.
36. Perillo T, Capasso R, Califano T et al. (2025) Role of the Ear in Meningitis: A Narrative Review of Neuroimaging. *Diagnostics (Basel)* 15. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15212733>
37. Markakis K, Kapiki K, Edric AAA et al. (2025) Post-Surgical Central Nervous System Infections in the Era of Multidrug Antibiotic Resistance in Greece-A Single-Center Experience of a Decade. *Pathogens* 14. <https://doi.org/10.3390/pathogens14040390>
38. Chojak R, Kozba-Gosztyla M, Gaik M et al. (2023) Meningitis after elective intracranial surgery: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Eur J Med Res* 28:184. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01141-3>
39. Chang JB, Wu H, Wang H et al. (2018) Prevalence and antibiotic resistance of bacteria isolated from the cerebrospinal fluid of neurosurgical patients at Peking Union Medical College Hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 7:41. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0323-3>
40. Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A et al. (2005) Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients. *Br J Neurosurg* 19:155-162. <https://doi.org/10.1080/02688690500145639>
41. Lin TY, Chen WJ, Hsieh MK et al. (2014) Postoperative meningitis after spinal surgery: a review of 21 cases from 20,178 patients. *BMC Infect Dis* 14:220. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-220>
42. Reichert MC, Medeiros EA, Ferraz FA (2002) Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors. *Am J Infect Control* 30:158-164. <https://doi.org/10.1067/mic.2002.119925>

43. Ben Ammar M, Piccirillo E, Topsakal V et al. (2012) Surgical results and technical refinements in translabyrinthine excision of vestibular schwannomas: the Gruppo Otologico experience. *Neurosurgery* 70:1481-1491; discussion 1491. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31824c010f>
44. Chen S, Cui A, Yu K et al. (2018) Risk Factors Associated with Meningitis after Neurosurgery: A Retrospective Cohort Study in a Chinese Hospital. *World Neurosurg* 111:e546-e563. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.110>
45. Huang X, Xu M, Xu J et al. (2017) Complications and Management of Large Intracranial Vestibular Schwannomas Via the Retrosigmoid Approach. *World Neurosurg* 99:326-335. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.055>
46. Bao MY, Xie HT, Gao P et al. (2022) Current diagnosis and potential obstacles for post-neurosurgical bacterial meningitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26:6351-6360. https://doi.org/10.26355/eurev_202209_29661
47. Khalaveh F, Fazel N, Mischkulnig M et al. (2021) Risk Factors Promoting External Ventricular Drain Infections in Adult Neurosurgical Patients at the Intensive Care Unit-A Retrospective Study. *Front Neurol* 12:734156. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.734156>
48. Hussein K, Rabino G, Feder O et al. (2019) Risk factors for meningitis in neurosurgical patients with cerebrospinal fluid drains: prospective observational cohort study. *Acta Neurochir (Wien)* 161:517-524. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03801-y>
49. Richardson D, Duncan C, Sinha A et al. (2015) Pseudomeningocele With Orbital Extension as a Complication of Fronto-Orbital Advancement and Remodeling in Craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 26:2142-2147. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001941>
50. Tunkel AR, Scheld WM (1993) Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 6:118-136. <https://doi.org/10.1128/CMR.6.2.118>
51. Koedel U (2009) Toll-like receptors in bacterial meningitis. *Curr Top Microbiol Immunol* 336:15-40. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00549-7_2
52. Liu ZH, Tu PH, Chen NY et al. (2015) Raised Proinflammatory Cytokine Production Within Cerebrospinal Fluid Precedes Fever Onset in Patients With

- Neurosurgery-Associated Bacterial Meningitis. Crit Care Med 43:2416-2428. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001188>
53. Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Ciesla A et al. (2012) The diagnostic value of cytokine and nitric oxide concentrations in cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of meningitis. Adv Med Sci 57:142-147. <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0013-y>
54. Nau R, Bruck W (2002) Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. Trends Neurosci 25:38-45. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)02024-5](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)02024-5)
55. Lumbar Puncture. Erişim adresi: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7143>. Erişim Tarihi: 21.11.2025.
56. External ventricular drains. Erişim adresi: https://www.rch.org.au/kidsinfo/fact_sheets/External_Ventricular_Drains/. Erişim tarihi: 21.11.2025.
57. Carter E, McGill F (2022) The management of acute meningitis: an update. Clin Med (Lond) 22:396-400. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2022-cme-meningitis>
58. Khatib U, van de Beek D, Lees JA et al. (2017) Adults with suspected central nervous system infection: A prospective study of diagnostic accuracy. J Infect 74:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.09.007>
59. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T et al. (2011) Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. J Infect 62:255-262. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.02.010>
60. Huy NT, Thao NT, Diep DT et al. (2010) Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. Crit Care 14:R240. <https://doi.org/10.1186/cc9395>
61. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O et al. (2011) Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. Crit Care 15:R136. <https://doi.org/10.1186/cc10254>

62. Yadav D, Singh O, Juneja D et al. (2023) Role of cerebrospinal fluid lactate in diagnosing meningitis in critically ill patients. *World J Crit Care Med* 12:1-9. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v12.i1.1>
63. Xiao X, Zhang Y, Zhang L et al. (2016) The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 16:483. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1818-2>
64. Zarrouk V, Vassor I, Bert F et al. (2007) Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis* 44:1555-1559. <https://doi.org/10.1086/518169>
65. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR et al. (2006) Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 354:44-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMr052116>
66. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O et al. (2016) ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 22 Suppl 3:S37-62. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>
67. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36:309-332. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
68. Viallon A, Zeni F, Lambert C et al. (1999) High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 28:1313-1316. <https://doi.org/10.1086/514793>
69. Dubos F, Moulin F, Gajdos V et al. (2006) Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 149:72-76. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.02.034>
70. Wei TT, Hu ZD, Qin BD et al. (2016) Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e3079. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003079>
71. McGill F, Heyderman RS, Michael BD et al. (2016) The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and

- meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect* 72:405-438. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.007>
72. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf. Erişim tarihi: 22.11.2025.
73. Li J, Zhang L, Yang X et al. (2023) Diagnostic Significance of Targeted Next-Generation Sequencing in Central Nervous System Infections in Neurosurgery of Pediatrics. *Infect Drug Resist* 16:2227-2236. <https://doi.org/10.2147/IDR.S404277>
74. Alnaami I, Alahmari Z (2022) Intrathecal/Intraventricular Colistin for Antibiotic-Resistant Bacterial CNS Infections in Pediatric Population: A Systematic Review. *Trop Med Infect Dis* 7. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7030041>
75. Meningitis (bacterial) and meningococcal disease: recognition, diagnosis and management. Erişim adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng240>. Erişim tarihi: 23.11.2025.
76. Wang KW, Chang WN, Huang CR et al. (2005) Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci* 12:647-650. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.09.017>
77. Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M et al. (2007) Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery* 60:317-325; discussion 325-316. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249266.26322.25>
78. Kourbeti IS, Vakis AF, Ziakas P et al. (2015) Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J Neurosurg* 122:1113-1119. <https://doi.org/10.3171/2014.8.JNS132557>
79. Chouhdari A, Ebrahimzadeh K, Rezaei O et al. (2018) Investigating related factors with mortality rate in patients with postoperative meningitis: One longitudinal follow up study in Iran. *Iran J Neurol* 17:82-85
80. Metan G, Alp E, Aygen B et al. (2007) *Acinetobacter baumannii* meningitis in post-neurosurgical patients: clinical outcome and impact of carbapenem resistance. *J Antimicrob Chemother* 60:197-199. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm181>

81. Russo AF (2015) Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 55:533-552. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701>
82. Bonura A, Brunelli N, Marcosano M et al. (2023) Calcitonin Gene-Related Peptide Systemic Effects: Embracing the Complexity of Its Biological Roles-A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms241813979>
83. Russo AF, Hay DL (2023) CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev* 103:1565-1644. <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>
84. Neychev D, Sbirkova T, Ivanovska M et al. (2020) Correlation between CGRP Levels and the Neuropathic and Inflammatory Component of Postoperative Pain. *Folia Med (Plovdiv)* 62:365-371. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e46533>
85. Bekdas M, Saygi B, Kilinc YB et al. (2024) Plasma levels of neurogenic inflammation related neuropeptides in pediatric patients with community-acquired pneumonia and their potential diagnostic value in distinguishing viral and bacterial pneumonia. *Eur J Pediatr* 183:1619-1627. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05417-y>
86. Li Y, Wang L, Gao Z et al. (2024) Neuropeptide Calcitonin Gene-Related Peptide Promotes Immune Homeostasis of Bacterial Meningitis by Inducing Major Histocompatibility Complex Class II Ubiquitination. *J Infect Dis* 229:855-865. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad358>
87. Hoffmann O, Keilwerth N, Bille MB et al. (2002) Triptans reduce the inflammatory response in bacterial meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:988-996. <https://doi.org/10.1097/00004647-200208000-00010>
88. Hansen NS, Korsbaek JJ, Bak LK et al. (2025) Calcitonin gene-related peptide in newly diagnosed idiopathic intracranial hypertension: a prospective, cross-sectional, case-control study of cerebrospinal fluid and plasma. *J Headache Pain* 26:95. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02042-y>
89. Suvas S (2017) Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *J Immunol* 199:1543-1552. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601751>

90. Sacerdote P, Levrini L (2012) Peripheral mechanisms of dental pain: the role of substance P. *Mediators Inflamm* 2012:951920. <https://doi.org/10.1155/2012/951920>
91. Pfister HW, Kumpfel T, Koedel U (1995) Involvement of substance P in pial arteriolar vasodilatation during pneumococcal meningitis in the rat. *Neuroreport* 6:1301-1305. <https://doi.org/10.1097/00001756-199506090-00018>
92. Chauhan VS, Kluttz JM, Bost KL et al. (2011) Prophylactic and therapeutic targeting of the neurokinin-1 receptor limits neuroinflammation in a murine model of pneumococcal meningitis. *J Immunol* 186:7255-7263. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100721>
93. Lorente L, Martin MM, Almeida T et al. (2015) Serum substance P levels are associated with severity and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care* 19:192. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0911-z>
94. Lorente L, Martin MM, Perez-Cejas A et al. (2019) Persistently High Serum Substance P Levels and Early Mortality in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg* 132:e613-e617. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.064>
95. Lorente L, Martin MM, Gonzalez-Rivero AF et al. (2020) Serum substance P levels and early mortality of spontaneous intracerebral haemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29:104893. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104893>
96. Gu Y, Zhang Y, Zeng M et al. (2025) A retrospective observational study of risk factors for postoperative meningitis following resection of meningioma. *J Int Med Res* 53:3000605251327527. <https://doi.org/10.1177/03000605251327527>
97. Sarkis H, Kerhani AA, Joerger AK et al. (2025) EVD-Associated Infections in Subarachnoid Hemorrhage: Risk Factors and Clinical Predictions-A Retrospective Single-Center Study. *Medicina (Kaunas)* 61. <https://doi.org/10.3390/medicina61112058>
98. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama* 315:801-810

99. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) Hesaplama. Erişim adresi: <https://www.medhesap.com/charlson-komorbidite-indeksi-cci-hesaplama/>. Erişim tarihi: 04.01.2025.
100. APACHE-II Skoru Hesaplama. Erişim adresi: <https://www.medhesap.com/apache-ii-skoru-hesaplama/>. Erişim tarihi: 04.01.2025.
101. SOFA Skoru Hesaplama. Erişim adresi: <https://www.medhesap.com/sofa-skoru-hesaplama/>. Erişim tarihi: 04.01.2025.
102. Glaskow Koma Skoru (GKS) Hesaplama. Erişim adresi: <https://www.medhesap.com/glaskow-koma-skoru-gks-hesaplama/>. Erişim tarihi: 04.01.2025.
103. Rice ME, Harris GT (2005) Comparing effect sizes in follow-up studies: ROC Area, Cohen's d, and r. *Law Hum Behav* 29:615-620. <https://doi.org/10.1007/s10979-005-6832-7>
104. Collaborators GBDCKD (2025) Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990-2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet* 406:2461-2482. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01853-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01853-7)
105. Zheng G, Ji X, Yu X et al. (2020) Development and verification of a discriminate algorithm for diagnosing post-neurosurgical bacterial meningitis-A multicenter observational study. *J Clin Lab Anal* 34:e23069. <https://doi.org/10.1002/jcla.23069>
106. Chen LX, Zhang WF, Wang M et al. (2018) Relationship of calcitonin gene-related peptide with disease progression and prognosis of patients with severe traumatic brain injury. *Neural Regen Res* 13:1782-1786. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.238619>
107. Joyce CD, Fiscus RR, Wang X et al. (1990) Calcitonin gene-related peptide levels are elevated in patients with sepsis. *Surgery* 108:1097-1101
108. Pinho-Ribeiro FA, Deng L, Neel DV et al. (2023) Bacteria hijack a meningeal neuroimmune axis to facilitate brain invasion. *Nature* 615:472-481. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05753-x>

109. Naseri Alavi SA, Habibi MA, Rezakhah A et al. (2025) Prognostic Serum Calcitonin Gene-Related Peptide Level Value in Patients Following Traumatic Brain Injury. *Asian J Neurosurg* 20:285-290. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1801783>
110. Yang SI, Yuan Y, Jiao S et al. (2016) Calcitonin gene-related peptide protects rats from cerebral ischemia/reperfusion injury via a mechanism of action in the MAPK pathway. *Biomed Rep* 4:699-703. <https://doi.org/10.3892/br.2016.658>
111. Schebesch KM, Herbst A, Bele S et al. (2013) Calcitonin-gene related peptide and cerebral vasospasm. *J Clin Neurosci* 20:584-586. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.07.006>
112. Shao B, Zhou YL, Wang H et al. (2015) The role of calcitonin gene-related peptide in post-stroke depression in chronic mild stress-treated ischemic rats. *Physiol Behav* 139:224-230. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.049>
113. Zhang JM, An J (2007) Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* 45:27-37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
114. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M et al. (2016) Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell Mol Life Sci* 73:4249-4264. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2293-z>
115. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI et al. (2004) The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 201:167-180. <https://doi.org/10.1002/jcp.20061>
116. Dux M, Messlinger K (2025) Substance P release from rat dura mater is inversely correlated with CGRP release- experiments using glycerol trinitrate and anti-CGRP antibodies. *J Headache Pain* 26:119. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02050-y>
117. Beckers HJ, Klooster J, Vrensen GF et al. (1993) Substance P in rat corneal and iridal nerves: an ultrastructural immunohistochemical study. *Ophthalmic Res* 25:192-200. <https://doi.org/10.1159/000267291>
118. Quartu M, Diaz G, Floris A et al. (1992) Calcitonin gene-related peptide in the human trigeminal sensory system at developmental and adult life stages: immunohistochemistry, neuronal morphometry and coexistence with substance P. *J Chem Neuroanat* 5:143-157. [https://doi.org/10.1016/0891-0618\(92\)90040-w](https://doi.org/10.1016/0891-0618(92)90040-w)

119. Alvarez FJ, Kavookjian AM, Light AR (1993) Ultrastructural morphology, synaptic relationships, and CGRP immunoreactivity of physiologically identified C-fiber terminals in the monkey spinal cord. *J Comp Neurol* 329:472-490. <https://doi.org/10.1002/cne.903290405>
120. Hiura A, Nasu F, Ishizuka H (1998) Relationship of substance P- and CGRP-immunoreactive central endings of the primary afferent neurons to GABAergic interneurons in the guinea pig substantia gelatinosa. *Okajimas Folia Anat Jpn* 74:231-235. https://doi.org/10.2535/ofaj1936.74.6_231
121. Ma QP, Hill R, Sirinathsinghji D (2001) Colocalization of CGRP with 5-HT1B/1D receptors and substance P in trigeminal ganglion neurons in rats. *Eur J Neurosci* 13:2099-2104. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01586.x>
122. Shin NS, Lee IS, Yoon YS et al. (2003) Immunohistochemical localization of substance P, calcitonin gene-related peptide, galanin and calcium-binding proteins in trigeminal ganglia of goat (*Capra hircus*). *Anat Histol Embryol* 32:310-315. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0264.2003.00491.x>
123. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF et al. (2002) Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 51:170-181; discussion 181-172. <https://doi.org/10.1097/00006123-200207000-00024>
124. Chen CH, Chang CY, Lin LJ et al. (2016) Risk factors associated with postcraniotomy meningitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 95:e4329. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004329>
125. Chen C, Zhang B, Yu S et al. (2014) The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study. *PLoS One* 9:e101961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101961>
126. de Andrade AYT, Canicoba ARB, Oliveira RA et al. (2025) Risk factors for infection associated with the use of external ventricular drainage: a systematic review with meta-analysis. *J Hosp Infect* 162:368-376. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.07.004>
127. Schade RP, Schinkel J, Visser LG et al. (2005) Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg* 102:229-234. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.2.0229>

128. Scheithauer S, Burgel U, Bickenbach J et al. (2010) External ventricular and lumbar drainage-associated meningoventriculitis: prospective analysis of time-dependent infection rates and risk factor analysis. *Infection* 38:205-209. <https://doi.org/10.1007/s15010-010-0006-3>
129. Wright K, Young P, Brickman C et al. (2013) Rates and determinants of ventriculostomy-related infections during a hospital transition to use of antibiotic-coated external ventricular drains. *Neurosurg Focus* 34:E12. <https://doi.org/10.3171/2013.2.FOCUS12271>
130. Ávila SC, Lozano EC, Moliner JM et al. (2016) Ventriculostomy related infection in intensive care unit: Diagnostic criteria and related conditions. *Journal of Acute Disease* 5:143-149
131. Zhou J, Zhong Y, Li X et al. (2023) Risk Factors for External Ventricular Drainage-Related Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurol Clin Pract* 13:e200156. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000200156>
132. Cheng H, Chen BP, Soleas IM et al. (2017) Prolonged Operative Duration Increases Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt)* 18:722-735. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.089>
133. Han H, Li Y, Liu L et al. (2023) Retraction Note: The risk factors of intracranial infection in patients with intracerebral hemorrhage undergone hematoma puncture: what should we care. *BMC Infect Dis* 23:839. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08841-5>
134. Bischoff P, Schroder C, Gastmeier P et al. (2020) Surveillance of external ventricular drainage-associated meningitis and ventriculitis in German intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 41:452-457. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.367>
135. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR et al. (2005) Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J Neurosurg* 103:468-472. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468>

10. EKLER

Ek.1 Kişisel verilerin korunması kanunu kapsamında etik kurul onayı kaldırılmıştır.

