

Bakteriyel Menenjitli Çocuklarda Tedavi Öncesi ve Sonrası S-100B ve Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi

Evaluation of S-100B and Oxidative Status before and after Treatment in Children with Bacterial Meningitis

Mahmut Abuhandan¹, Mustafa Çalık¹, Veysi Almaz¹, Süleyman Geter¹, Şahabettin Selek², Bülent Koca¹, Akın İşcan¹

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Amaç: Bakteriyel menenjitli hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum ve beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda total oksidan, total antioksidan ve S-100B değerlerinde olası değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Bakteriyel menenjit tanısıyla hastaneye yatırılan 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan yatışın ilk iki saati içinde ve 10 günlük tedavi sonrası kan ve BOS alındı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ve BOS'ta S-100B, total oksidan ve total antioksidan seviyeleri ölçülerek oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı.

Bulgular: Tedavi öncesi serum total oksidan ve oksidatif stres indeks değerleri, tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, total antioksidan ve S-100B değerleri anlamlı derecede düşük bulundu. Hastaların BOS'unun tedavi öncesi total oksidan ve OSI değerleri tedavi sonrasına göre anlamlı derecede düşük bulunurken, total antioksidan ve S-100B değerleri için anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuçlar: Tedavi sonrası klinik ve bakteriyolojik düzelme sağlanan bakteriyel menenjitli hastalarda OSI'de azalma görüldü. Ancak klinik ve bakteriyolojik düzelmeye rağmen S-100B değerleri tedavi sonrası yüksek bulundu. Bu durum akut bakteriyel menenjitli olgularda S-100B'deki biyokimyasal düzelmelerin daha uzun bir süreç olacağını düşündürmektedir.

Klimik Dergisi 2012; 25(2): 67-70.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, bakteri, menenjit, oksidatif durum, S-100B.

Abstract

Objective: The objective of this study is to evaluate the S-100B and oxidative status in serum and cerebrospinal fluid (CSF) of children with bacterial meningitis in both pre- and post-treatment periods.

Methods: The study comprised 25 paediatric patients hospitalized with a diagnosis of bacterial meningitis. Blood and CSF were taken within the first 2 hours of hospitalization and on day 10 after treatment. Total oxidant and total antioxidant levels were measured and the oxidative stress index (OSI) was calculated for serum and CSF in both pre- and post-treatment periods.

Results: The pre-treatment serum total oxidant levels and OSI values were found to be at significantly higher levels compared to the post-treatment values, while the total antioxidant levels and S-100B values were significantly lower. The pre-treatment CSF total oxidant and OSI values were found to be at a significantly lower level compared to the post-treatment levels, whereas no significance was found in the total antioxidant and S-100B values.

Conclusions: Following treatment, clinical and bacteriological improvement was observed together with a reduction in oxidative stress in patients with bacterial meningitis. Despite this clinical and bacteriological improvement, the high post-treatment values of S-100B as a biochemical marker indicate that biochemical improvement after acute bacterial meningitis may require a longer process. *Klimik Dergisi 2012; 25(2): 67-70.*

Key Words: Child, bacteria, meningitis, oxidative status, S-100B.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Mahmut Abuhandan, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Tel./Phone: +90 414 318 30 00 Faks/Fax: +90 414 315 11 81 E-posta/E-mail: drabuhandan@mynet.com

(Geliş / Received: 13 Haziran / June 2012; Kabul / Accepted: 5 Temmuz / July 2012)

doi:10.5152/kd.2012.19

Giriş

Menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen pia ve araknoid zarın inflamasyonudur (1,2). İnflamasyon sonucu araknoid zardaki kılcal damarların bütünlüğünün bozularak kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması, mikroorganizmalarla birlikte sıvı, protein ve lökositlerin beyin-omurilik sıvısı (BOS)'na geçişini kolaylaştırır (3-8). Bu arada BOS'a geçen mikroorganizmalar hızla çoğalarak klinik olarak menenjit tablosuna neden olur (4,5,9). Akut ve kronik inflamasyon gibi patolojik durumlar sırasında ortaya çıkan reaktif oksijen (ROS) türlerinin (10), oksidanların artmasına ve antioksidanların azalmasına bağlı olarak, bakteriyel menenjitlerin fizyopatolojisinde (BOS'taki hücre artışında, beyin ödeminde ve vasküler hasarın oluşmasında) önemli rol oynadığı bildirilmektedir (4,11,12). Diğer taraftan, astrositler beyinde en çok bulunan hücre türleridir ve sinir sisteminde önemli aktiviteler gösterirler. Bunlardan biri ROS tarafından oluşturulan hasara karşı koruyucu bir rol oynayan S-100B proteinin sentezlenmesidir (13). S-100B, S-100-kalmodulin-troponin süperailisine ait kalsiyum bağlayıcı bir proteindir (14-18). S-100B normal konsantrasyonlarda glutamat toksisitesine karşı koruyucu olabilir (19). Ancak yüksek seviyelerde nöronal hasarı artırabilir (20). Yüksek S-100B seviyesinin, santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğunu veya hasarının göstergesi olabileceğini düşündüren bulgular vardır (21).

Bu çalışmada bakteriyel menenjitli hastaların tedavisi öncesi ve tedavi sonrası serum ve BOS'larında total oksidan seviyesi (TOS), total antioksidan seviyesi (TAS), oksidatif stres indeksi (OSI) ve S-100B düzeylerindeki olası değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler

Çalışmaya Ocak-Aralık 2011 tarihleri arasında akut bakteriyel menenjit tanısı alarak Genel Pediatri ve Çocuk Nörolojisi Servislerine yatırılan 25 hasta dahil edildi. Çalışma için Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya alınan hastaların ailelerine çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü onay formu imzalatıldı. Akut bakteriyel menenjit tanısı için lomber ponksiyon (LP) ile elde edilen BOS'ta (a) polimorf nüveli lökosit hakimiyetinin $>5/\text{mm}^3$ olması, (b) protein artışının >5 gr/lit olması, (c) BOS glikoz seviyesinin kan glikoz seviyesinin %50'sinin altında olması ve/veya kültür pozitifliği kriterleri arandı (22,23).

Bakteriyel menenjit dışındaki tüm menenjitler (viral, fungal, tüberküloz ve şimik menenjitler), ağır sepsis, septik şok, obezite, diabetes mellitus, nöromüsküler hastalık, metabolik hastalık ve nörolojik sekeli olanlarla santral sinir sisteminin dejeneratif ve demyelinizan hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Akut bakteriyel menenjit tanısı alan hastalara 10 günlük antibiyotik tedavisi verildi. Tedavi sonrası tam klinik remisyona sağlanan hastalardan BOS bulguları negatif olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tam kan sayımları otomatik kan sayımı cihazı (CELL-DYN 3500, Abbott Diagnostics, ABD) ile yapıldı.

Kriterleri karşılayan hastalardan tedavi öncesi (yatışın ilk iki saati içinde) ve tedavi sonrası elde edilen BOS ve serum örnekleri, TOS, TAS ve S-100B düzeylerinin ölçüleceği güne

kadar -80°C 'de muhafaza edildi. Ölçümler, oto-analizörde (Abbott Aeroset, Abbott Diagnostics, ABD) kolorimetrik olarak yapıldı.

Total Antioksidan Seviye: Örneklerin total antioksidan status düzeyi (TAS), Erel (24) tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox equiv./lt olarak ifade edildi.

Total Oksidan Seviye: Örneklerin total oksidan status (TOS) düzeyi, Erel (25) tarafından geliştirilen Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Kalibratör olarak hidrojen peroksit kullandı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./lt olarak ifade edildi.

Oksidatif Stres İndeksi: TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen OSI hesaplanırken, TAS testinin birimindeki mmol değeri TOS testindeki gibi μmol birimine çevrildi (25). Sonuçlar "arbitrary unit" (AU) olarak ifade edildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{OSI} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./lt}}{\text{TAS, mmol Trolox equiv./lt} \times 10}$$

Serum/BOS S100B Ölçümü: Örneklerin içerdiği S100B düzeyi DiaMetra (Ref: DKO074, DiaMetra Srl., İtalya) marka ticari ELISA kitleriyle ölçüldü. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz: SPSS® 11.5 for Windows istatistiksel analiz programı kullanıldı. "One-sample" Kolmogorov-Smirnov testiyle parametrelerin dağılımlarına bakıldı ve dağılımın iyi olmadığı görüldüğü için sonuçlar medyan \pm "interquartile range" (IQR) olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası parametreler için Wilcoxon testi kullanılarak analiz edildi. Elde edilen sonuçlardan $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 25 hastanın 16 (%64)'sı erkek, 9 (%36)'u kadın ve tüm hastaların yaş ortalamaları 69.44 ± 48.94 (yaş aralığı 8-192) aydı.

Menenjitli hastaların tedavisi öncesi, serum TOS, TAS, OSI ve S-100B değerleri tedavi sonrasıyla karşılaştırıldığında tedavi öncesi TOS ve OSI değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$), TAS ve S-100B değerleri anlamlı derecede düşük bulundu ($p = 0.01$ ve $p = 0.003$) (Tablo 1).

Menenjitli hastaların tedavisi öncesi, tedavi sonrasına göre BOS'un TOS, TAS, OSI ve S-100B değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak tedavi öncesi BOS'un TOS ve OSI değerleri anlamlı derecede düşük bulunurken (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.001$), TAS ve S-100B değerleri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p > 0.05$, $p > 0.05$) (Tablo 2).

İrdeleme

Çok farklı etkenler leptomeningeal inflamasyona neden olabilir (9). Ancak gerek morbiditesi gerekse mortalitesi nedeniyle ilk dikkate alınması gereken etkenler bakterilerdir (26). Menenjitler çocuklarda ölüm veya sekillere yol açması nede-

Tablo 1. Bakteriye Menenjitli Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum TOS, TAS, OSİ ve S-100B Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Medyan ± IQR	Tedavi Sonrası Medyan ± IQR	p
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./lt)	14.75±6.33	9.59±2.73	0.000
TAS (mmol Trolox equiv./lt)	0.70±0.37	0.83±0.18	0.01
OSİ (AU)	2.31±1.37	1.15±0.32	0.000
S-100B (pg/ml)	57.20±22.19	77.30±15.89	0.003

TAS: Total antioksidan seviyesi. TOS: Total oksidan seviyesi. OSİ: Oksidatif stres indeksi.

Veriler medyan ± interquartile range (IQR) olarak verildi.

Wilcoxon testi, menenjitli hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kullanıldı.

Tablo 2. Bakteriye Menenjitli Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Beyin-Omurilik Sıvısının TOS, TAS, OSİ ve S-100B Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi Medyan ± IQR	Tedavi Sonrası Medyan ± IQR	p
TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv./lt)	1.12±0.71	1.61±0.58	0.02
TAS (mmol Trolox equiv./lt)	0.09±0.44	0.08±0.34	0.1
OSİ (AU)	1.12±0.32	1.75±0.66	0.000
S-100B (pg/mL)	101.27±44.12	95.13±19.85	0.4

TAS: Total antioksidan seviye. TOS: Total oksidan seviye. OSİ: Oksidatif stres indeksi.

Veriler medyan ± interquartile range (IQR) olarak verildi.

Wilcoxon testi, menenjitli hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kullanıldı.

niyle günümüzde hâlâ önemli infeksiyonlar arasındadır (27). Bu nedenle son 10 yıldır çeşitli santral sinir sistemi hastalıklarında beyin hasarına bağlı nörobiyokimyasal belirteçlerin analizine ilgi gittikçe artmaktadır. TOS, TAS ve protein S-100B periferik kanda saptanabildiği için, klinik çalışmalarda en sık kullanılan biyokimyasal belirteçlerdendir.

Bakteriye menenjitli hastalarla kontrol grubunu karşılaştıran ve serum oksidan değerlerinin yüksek (10,11,28-33), antioksidan değerlerinin düşük (11,28,30,33,34) olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Çalışmamızda tedavi öncesi serum TOS ve OSİ değerleri, tedavi sonrasına göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, TAS değerleri anlamlı derecede düşük bulundu. Bu durum oluşan inflamasyonun, bakterilerin replikasyonuna (35), bakterileri yok etmek için fagositlerde üretilen aşırı miktardaki oksidanların salınmasına (36) ve onları nötralize etmek için antioksidanların kullanılmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bakteriye menenjitli hastaların BOS'un tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama oksidan ve antioksidan değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tedavi sonrasına göre hem oksidan hem de antioksidan değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (32). Olgularımızda tedavi öncesi BOS'un TOS ve OSİ değerleri tedavi sonrasına göre anlamlı derecede düşük bulunurken, TAS değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Bu durum, bakteriler tamamen yok oluncaya kadar infeksiyon yerinde toplanan nötrofil ve makrofajlardan oksidanların salınmaya devam etmesiyle açıklanabilir (36).

Yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarı (37,38), inme (39), subaraknoid kanama (40), şizofreni (41) ve bakteriye menenjitli hastalar (27,42,43) ile hipoksik-iskemik ensefalopati ve ventrikül içi kanaması olan prematüre bebeklerin (44) serum ve BOS S-100B değerlerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların tedavi sonrası serum S-100B değerleri, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, tedavi öncesi ve tedavi sonrası BOS S-100B değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu durum bakteriye menenjit sırasında üretilen oksidanların, astrositleri uyarması ve bu hücrelerden daha fazla S-100B'nin devam eden salınımıyla açıklanabilir (45). Ancak uygun tedaviyle düzelen klinik ve bakteriye menenjit tabloya rağmen, tedavi sonrası dönemlerde serumda S-100B seviyelerinin yüksek seyretmesi, akut bakteriye menenjitte infeksiyonun biyokimyasal göstergelerindeki düzelmenin bakteriye menenjitte düzelmeye kıyasla daha uzun bir süreç alacağı kanısını oluşturmaktadır. Tedavi sonrası S-100B seviyelerinin ne kadar zamanda düzeldiği veya düzelmediğiyle ilgili bilgi çalışmamızın tasarımı içerisinde planlanmamıştır. Bu durum çalışmamızın limitasyonu olarak kabul edilebilir. Bu bilgi için daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlamasıysa hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analizlerde parametrik testlerin kullanılamamasıdır.

Sonuç olarak, bakteriye menenjitlerde oluşan inflamasyona paralel olarak, BOS ve kan TOS, TAS, OSİ ve S-100B seviyelerinde değişiklikler olmaktadır. Tedaviyle inflamasyonun giderilmesi ve/veya azaltılmasına paralel olarak kanda OSİ'nin azaldığı bulunmuştur. Ancak BOS'ta ve kanda infeksiyona cevap olarak arttığı bilinen S-100B seviyesinin, klinik ve bakteriye menenjitte düzelmesi olan akut bakteriye menenjitli hastalarda, tedaviye rağmen tanı sonrası 10. günde dahi yüksek olması, biyokimyasal düzelmenin daha uzun bir süre alacağı izlenimini vermektedir. Bu bulguların doğrulanması için daha geniş popülasyonlu ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2002; 347(20): 1549-56. [\[CrossRef\]](#)
2. Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüz yirmi bir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2003; 16(1): 11-4.
3. Tuomanen E. Entry of pathogens into the central nervous system. *FEMS Microbiol Rev.* 1996; 18(4): 289-99. [\[CrossRef\]](#)
4. Leib SL, Täuber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999; 13(3): 527-48, v-vi. [\[CrossRef\]](#)
5. Quagliariello V, Scheld WM. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med.* 1992; 327(12): 864-72. [\[CrossRef\]](#)
6. Sáez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr.* 1990; 116(5): 671-84. [\[CrossRef\]](#)

7. Täuber MG, Shibl AM, Hackbarth CJ, Larrick JW, Sande MA. Antibiotic therapy, endotoxin concentration in cerebrospinal fluid, and brain edema in experimental *Escherichia coli* meningitis in rabbits. *J Infect Dis.* 1987; 156(3): 456-62. [\[CrossRef\]](#)
8. Saukkonen K, Sande S, Cioffe C, *et al.* The role of cytokines in the generation of inflammation and tissue damage in experimental gram-positive meningitis. *J Exp Med.* 1990; 171(2): 439-48. [\[CrossRef\]](#)
9. Chávez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52(3): 795-810, vii. [\[CrossRef\]](#)
10. Koedel U, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis. *Brain Pathol.* 1999; 9(1): 57-67. [\[CrossRef\]](#)
11. Aycicek A, Iscan A, Erel O, Akcali M, Selek S. Total antioxidant/oxidant status in meningism and meningitis. *Pediatr Neurol.* 2006; 35(6): 382-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Tsukahara H, Haruta T, Hata I, Mayumi M. Nitric oxide in septic and aseptic meningitis in children. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998; 58(1): 73-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Takuma K, Baba A, Matsuda T. Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2004; 72(2): 111-27. [\[CrossRef\]](#)
14. Heizmann CW. The multifunctional S100 protein family. *Methods Mol Biol.* 2002; 172: 69-80.
15. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, *et al.* S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1793(6): 1008-22. [\[CrossRef\]](#)
16. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 2003; 60(6): 540-51. [\[CrossRef\]](#)
17. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003; 60(6): 614-32. [\[CrossRef\]](#)
18. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci.* 2002; 7: d1356-68. [\[CrossRef\]](#)
19. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1450(3): 191-231. [\[CrossRef\]](#)
20. Ahlemeyer B, Beier H, Semkova I, Schaper C, Kriegstein J. S-100beta protects cultured neurons against glutamate- and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5 HT(1A)-receptor agonist, Bay x 3702. *Brain Res.* 2000; 858(1): 121-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, *et al.* Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39(4): 319-23. [\[CrossRef\]](#)
22. Ray G, Aneja S, Jain M, Batra S. Evaluation of free radical status in CSF in childhood meningitis. *Ann Trop Paediatr.* 2000 Jun; 20(2): 115-20.
23. El Bashir H, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. *Arch Dis Child.* 2003; 88(7): 615-20. [\[CrossRef\]](#)
24. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37(4): 277-85. [\[CrossRef\]](#)
25. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38(12): 1103-11. [\[CrossRef\]](#)
26. Phillips EJ, Simor AE. Bacterial meningitis in children and adults. Changes in community-acquired disease may affect patient care. *Postgrad Med.* 1998; 103(3): 102-117. [\[CrossRef\]](#)
27. Duke T, Curtis N, Fuller DG. The management of bacterial meningitis in children. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(8): 1227-40. [\[CrossRef\]](#)
28. Hamed SA, Hamed EA, Zakary MM. Oxidative stress and S-100B protein in children with bacterial meningitis. *BMC Neurol.* 2009; 9: 51. [\[CrossRef\]](#)
29. Tsukahara H, Haruta T, Todoroki Y, *et al.* Oxidant and antioxidant activities in childhood meningitis. *Life Sci.* 2002; 71(23): 2797-806. [\[CrossRef\]](#)
30. Caksen H, Cemek M, Dede S, Dulger H, Cemek F. Brief clinical study: Lipid peroxidation and antioxidant status in children with acute purulent meningitis and encephalitis. *Int J Neurosci.* 2004; 114(1): 105-11. [\[CrossRef\]](#)
31. Kastenbauer S, Koedel U, Becker BF, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis in humans. *Neurology.* 2002; 58(2): 186-91. [\[CrossRef\]](#)
32. Aycicek A, Iscan A, Erel O, Akcali M, Ocak AR. Oxidant and antioxidant parameters in the treatment of meningitis. *Pediatr Neurol.* 2007; 37(2): 117-20. [\[CrossRef\]](#)
33. Miric D, Katanic R, Kistic B, *et al.* Oxidative stress and myeloperoxidase activity during bacterial meningitis: effects of febrile episodes and the BBB permeability. *Clin Biochem.* 2010; 43(3): 246-52. [\[CrossRef\]](#)
34. Heinz-Erian P, Achmüller M, Berger H, *et al.* Cerebrospinal fluid and plasma levels of vitamin C in children. *Pädiatr Pädol.* 1985; 20(1): 49-54.
35. Azenabor AA, Mahony JB. Generation of reactive oxygen species and formation and membrane lipid peroxides in cells infected with *Chlamydia trachomatis*. *Int J Infect Dis.* 2000; 4(1): 46-50. [\[CrossRef\]](#)
36. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991; 91(3C): 14S-22S. [\[CrossRef\]](#)
37. Ingebrigtsen T, Romner B, Marup-Jensen S, *et al.* The clinical value of serum S-100 protein measurements in minor head injury: a Scandinavian multicentre study. *Brain Inj.* 2000; 14(12): 1047-55. [\[CrossRef\]](#)
38. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke.* 2000; 31(11): 2670-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol.* 2005; 62(7): 1130-4. [\[CrossRef\]](#)
40. Sanchez-Peña P, Pereira AR, Sourour NA, *et al.* S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008; 36(8): 2267-73. [\[CrossRef\]](#)
41. Rothermundt M, Falkai P, Ponath G, *et al.* Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry.* 2004; 9(10): 897-9. [\[CrossRef\]](#)
42. Lins H, Wallesch CW, Wunderlich MT. Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112(5): 303-8. [\[CrossRef\]](#)
43. Murayama T, Takahashi A, Asano T, Kato K. Elevated levels of the alpha subunit of GTP-binding protein Go in cerebrospinal fluid of patients with neurological disorders. *J Mol Neurosci.* 1989; 1(1): 27-32. [\[CrossRef\]](#)
44. Gazzolo D, Vinesi P, Bartocci M, *et al.* Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry. *J Neurol Sci.* 1999; 170(1): 32-5. [\[CrossRef\]](#)
45. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, *et al.* Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2003; 21(3-4): 159-69.