Kısa Bildiri/Brief Report *Mikrobiyol Bul 2024;58(4):461-470*/doi: 10.5578/mb.20249618

Geliş Tarihi (Received): 25.01.2024 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.09.2024

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Hızlı Tanısında Multipleks PCR İncelemesinin Rolü ve Çocuklarda Viral Etiyoloji

Rapid Diagnosis of Central Nervous System Infections by Multiplex PCR Assay and the Viral Etiology in Children

Fahri Yüce AYHAN[1](ID), Hurşit APA[2](ID), Aybüke AKASLAN KARA[3](ID), Miray YILMAZ ÇELEBİ[3](ID), Pelin KAÇAR[3](ID), Nilüfer GÜLNAR[4](ID), İlker DEVRİM[3](ID)

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir.
[1] *University of Health Sciences, Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Medical Microbiology Laboratory, İzmir, Türkiye.*

[2] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Servisi, İzmir.
[2] *University of Health Sciences, Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Pediatric Emergency Service, İzmir, Türkiye.*

[3] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir.
[3] *University of Health Sciences, Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Infectious Diseases, İzmir, Türkiye.*

[4] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İzmir.
[4] *University of Health Sciences, Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Medical Biochemistry Laboratory, İzmir, Türkiye.*

Makale Atıfı: *Ayhan FY, Apa H, Akaslan Kara A, Yılmaz Çelebi M, Kaçar P, Gülnar N, ve ark. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının hızlı tanısında multipleks PCR incelemesinin rolü ve çocuklarda viral etiyoloji. Mikrobiyol Bul 2024;58(4):461-470.*

ÖZ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, çocuklarda yaşamı tehdit eden, bu nedenle acil müdahale ve hızlı tanı gerektiren enfeksiyonlardır. Bu çalışmada, çocuk hastalarda SSS enfeksiyonlarına tanı konulmasında sendromik testlerin etkinliği ve viral patojenlerin dağılımının araştırılması amaçlanmıştır. Çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından klinik bulgular temelinde SSS enfeksiyonu ön tanısı konan 145 çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan alınan beyin omurilik sıvısı örneklerinde mikroskobik inceleme, biyokimyasal testler ile bakteriyolojik kültür yanında sendromik polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] panel test (BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel) uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen ve yaklaşık yarısı (%44.8) bir yaşından küçük olan olgularda medyan yaş 12 ay (6-60 ay) olarak belirlenmiştir. Erkek/Kadın oranı 1.7 olarak gözlenen hasta grubunda 92 erkek ve 53 kadın hasta yer almıştır. Sendromik test pozitifliği gözlenen 29 (%18.8) hastanın çoğunda viral patojenler (n= 23, %79.4) gözlenirken bakteriyel patojenler %20.6 oranında (n= 6) saptanmış, fungal patojen saptanmamıştır. Bakteriler, *Streptococcus pneumoniae* [%3.4 (5/145)], *Neisseria meningitidis* [%0.7 (1/145)] olarak dağılım göstermiştir. Virüslerin dağılımı ise enterovirüs [%6.9 (10/145)], insan herpes virüs-6 [%5.5 (8/145)], herpes simpleks virüs tip 1 [%1.4 (2/145)], sitomegalovirüs [%0. 7 (1/145)], insan parekhovirüs [%0.7 (1/145)], varisella

İletişim (Correspondence): *Uzm. Dr. Fahri Yüce Ayhan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye.*
Tel (Phone): *+90 (532) 564 25 22,* ***E-posta (E-mail):*** *yayhan@yahoo.com*

zoster virüs [%0.7 (1/145)] olarak gözlenmiştir. Sendromik test pozitifliği olan olgularda başlıca bulgu ateş olarak gözlenirken (n= 19, %65.5) bunu kusma (n= 15, %51.7), konvülsiyon (n= 14, %48.3) ve döküntü (n= 6, %20.6) izlemiştir. Sendromik testle sonuca ulaşmada geçen zaman değerlendirildiğinde, süre ortancası 111 dakika, süre ortalaması 119 dakika olarak belirlenmiştir. Bu çalışma, sendromik test için duyarlılık ve özgüllük içeren bir performans araştırmasını içermemesi ya da viral etiyoloji için alternatif incelemelerin yapılmamış olması gibi eksikliklerine rağmen SSS enfeksiyonu ön tanılı çocuklarda sendromik testlerin tanı süresini kısaltması, ampirik tedaviyi yönlendirmesi gibi yararlarını ortaya koymakta, laboratuvar ile klinik iş birliğinin de olumlu bir örneğini oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu; santral sinir sistemi enfeksiyonları; viral menenjit.*

ABSTRACT

Central nervous system infections (CNS) are life-threatening infections in children, requiring urgent intervention and rapid diagnosis. In this study, we aimed to investigate the efficacy of syndromic tests in diagnosing CNS infections and the distribution of viral pathogens in pediatric patients. A total of 145 pediatric patients with a prediagnosis of CNS infection based on clinical findings by a pediatric infectious disease specialist were included in the study. Microscopic examination, biochemical tests, bacteriologic culture, and syndromic test (BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel) were performed on cerebrospinal fluid samples obtained from the patients. Nearly half (44.8%) of the patients were younger than one year of age, the median age was 12 months (6-60 months), and the male-to-female ratio was 1.7, with 92 male and 53 female patients. Viral pathogens were observed in most of the 29 (18.8%) patients with syndromic test positivity (n= 23, 79.4%), while bacterial pathogens were detected in 20.6% (n= 6). No fungal pathogens were detected. Bacterial pathogens were *Streptococcus pneumoniae* [3.4% (5/145)] and *Neisseria meningitidis* [0.7% (1/145)]. Viruses were enterovirus [6.9% (10/145)], human herpesvirus-6 [5.5% (8/145)], herpes simplex virus type 1 [1.4% (2/145)], cytomegalovirus [0.7% (1/145)], human parechovirus [0.7% (1/145)], varicella zoster virus [0.7% (1/145)]. The main finding in cases with positive syndromic test was fever (n= 19, 65.5%), followed by vomiting (n= 15, 51.7%), convulsion (n= 14, 48.3%) and rash (n= 6, 20.6%). For turnaround time the median was 111 minutes and the mean was 119 minutes. Despite the lack of a performance study including sensitivity and specificity for syndromic testing or alternative tests for viral etiology, our study demonstrates the benefits of syndromic testing in children with presumed CNS infections, such as shortening the diagnostic period and guiding empirical treatment. It also constitutes an affirmative example of laboratory and clinical collaboration.

Keywords: *Multiplex polymerase chain reaction; central nervous system infections; viral meningitis*

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, çocuklarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlardır. Tanı ile tedavi başlangıcı arasında geçen sürenin morbidite ve mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir[1,2]. Çocuklarda bariz belirtilerin ve tipik laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle tanı, özellikle virüslerin etken olduğu tablolarda güçtür[3,4]. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının çocuklarda görülme sıklığı yaş, immünite, mevsim, yaşanılan coğrafi bölgeyle ilişkili olarak değişiklik göstermektedir[5]. Sendromik testler, uygulama kolaylığı ve testin sonuçlanma süresinin kısa olması nedeniyle tercih edilmektedir. Bu testlerle, viral etken saptandığında antibiyotikler kesilmekte, antibiyoterapi maliyetleri ve hastanın hastanede kalış süresi azalmaktadır[6,7]. Ağustos 2021-Eylül 2022 döneminde kesitsel bir araştırma olarak planlanan bu çalışmada, SSS enfeksiyonlarının tanısında sendromik testlerin etkinliğini ve bu yöntemle çocuk hastalarda belirlenen viral patojenlerin dağılımını araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2022/14-06 ve Tarih: 25.08.2022).

Acil servisteki ilk muayenelerinde SSS enfeksiyonu kuşkusu nedeniyle çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilen ve klinik bulgular temelinde SSS enfeksiyonu ön tanısı konan 145 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi.

Acil serviste alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri bekletilmeden pediyatrik kan kültür şişelerine (BD BACTEC™ Peds Plus/F, Becton Dickinson, ABD) ekildi. Eş zamanlı olarak hasta başında koyun kanlı agar, çikolata agar ve 'eosin methylene blue' agar besiyerlerine (GBL, Türkiye) BOS inokülasyonu yapılarak plaklar bekletilmeden laboratuvara ulaştırıldı. Besiyerleri %5 CO_2'li ortamda, 35 ˚C' de 72 saat; kan kültür şişeleri otomatik cihaz kontrollü aerobik ortamda beş güne dek inkübe edildi. Laboratuvara ayrıca gönderilen BOS örneklerinin boyalı mikroskobik incelemesinde mikroorganizmalar açısından Gram boyalı preparatlar, hücre morfolojisi açısından Giemsa boyalı preparatlar değerlendirildi.

Beyin omurilik sıvısı örneklerinin boyasız mikroskobik incelemesinde BOS'ta 5 hücre/mm^3 lökosit varlığı pleositoz olarak değerlendirildi. Ancak 29-60 günlük yenidoğanlarda pleositoz kararı için BOS'ta 10 hücre/mm^3 üzerinde lökosit varlığı esas alındı[6].

Otomatik analizörler ile yapılan biyokimyasal incelemelerde BOS'ta glukoz, protein ve klor düzeyleri ile serumda C-reaktif protein düzeyi (CRP) immünoturbidimetrik olarak (Cobas 8000, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya); prokalsitonin düzeyleri kemilüminesans yöntemiyle (Elecsys 411, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) belirlendi.

Beyin omurilik sıvısı örnekleri eş zamanlı multipleks nested polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] temelli SSS sendromik panel (BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) ile incelendi. Sendromik test dışında açık sistem PCR uygulanmadı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS yazılımı (v26; SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Sayısal değişkenler için medyan ve ortalama; kategorik değişkenler için rölatif frekans hesaplandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fischer'in kesin olasılık (ki-kare) testi kullanıldı. İstatistik olarak $p \leq 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmadaki çoğu bir yaşından küçük (%44.8) olan 145 çocuk hastanın medyan yaşı 12 ay (6-60 ay) olarak belirlenmiştir. Erkek/Kadın oranı 1.7 olarak belirlenen hasta grubunda 92 erkek ve 53 kadın hasta yer almıştır.

Sendromik PCR panel pozitifliği gözlenen 29 hastanın çoğunda viral patojenler (n= 23, %79.3) gözlenirken bakteriyel patojenler %20.7 oranında saptanmıştır. Fungal etken saptanmamıştır. Bakteriler *Streptococcus pneumoniae* [%3.4 (5/145)], *Neisseria meningitidis* [%0.7 (1/145)] olarak dağılım göstermiştir. Viral patojenler ise enterovirüs [%6.9 (10/145)], insan herpesvirüs 6 (HHV-6) [%5.5 (8/145)], herpes simpleks virus tip 1 (HSV-1) [%1.4 (2/145)], sitomegalovirüs [%0.7 (1/145)], insan parekhovirüs (HPeV) [%0.7 (1/145)], varisella zoster virüs (VZV) [%0.7 (1/145)] olarak gözlenmiştir. HHV-6 saptanan tüm olguların bir yaşından küçük olması dikkat çekerken ($p< 0.01$) diğer viral patojenler açısından yaş anlamlı bir değişken olarak saptanmamıştır. Ayrıca olguların yarısını oluşturan bir yaşın altındaki olgular ile 1-5 yaş arası olgular arasında da pozitiflik yönünden anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p> 0.05$).

Sendromik PCR paneli ile patojen saptanmayan olgularda bakteriyolojik kültürlerde ve mikroskobik incelemede de bir etken saptanmamıştır. Bakteriyolojik kültürlerin hiçbirinde üreme olmamıştır. Sendromik PCR panelinde *S.pneumoniae* saptanan iki olgu dışında mikroskobik incelemede mikroorganizma görülmemiştir. Beyin omurilik sıvısında hücre yönünden yapılan mikroskobik incelemede ise hiçbir örnekte lökosit gözlenmemiştir.

Çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından yapılan klinik değerlendirme temelinde olgu seçimi yapılmış olmakla birlikte bir patojen saptanan olgular ile herhangi bir etken saptanmayan olgular arasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p> 0.05$).

Sendromik PCR paneliyle sonuca ulaşmada geçen zaman değerlendirildiğinde, süre ortancası 111 (74-193) dakika, ortalaması 119 dakika olarak belirlenmiştir.

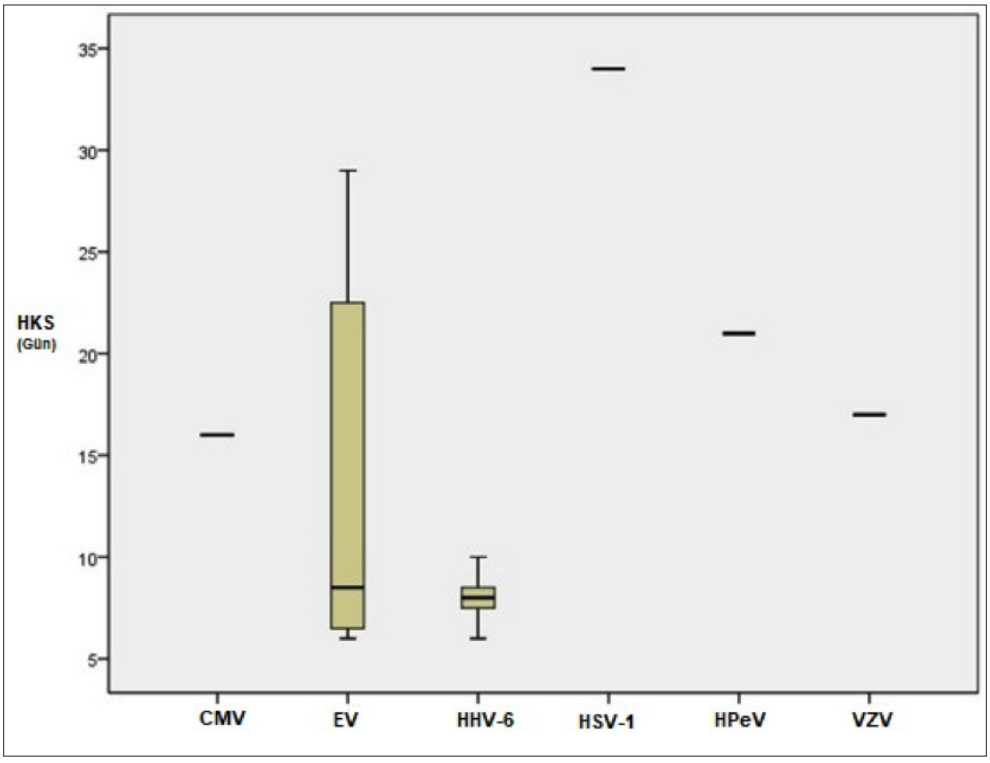
Sendromik panelde etken saptanan olgularda başlıca bulgu ateş olarak gözlenirken (%65.5) bunu kusma (%51.7), konvülsiyon (%48.3) ve döküntü (%20.6) izlemiştir. Sendromik test ile herhangi bir patojen saptanmayan olgularda bulguların dağılımında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p> 0.05$).

Hastanede kalış süresi, enterovirüs saptanan olgularda HHV-6 saptanan olgulara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p< 0.05$) (Şekil 1). Ortalama hastanede kalış süresi HHV-6 olgularında sekiz gün iken enterovirüs olgularında 11.1 gün olarak belirlenmiştir. Viral patojen saptanan olgular Tablo I'de, bakteriyel patojen saptanan olgular ise Tablo II'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Çocuklarda, özellikle küçük yaştaki olgularda viral etkene bağlı SSS enfeksiyonlarında tanı zaman almakta ve antimikrobik tedavi ampirik başlanmaktadır3,4,8. Sendromik PCR ile iki saat içerisinde hastalara uygun tedavi başlanabilmesi klinik yarar sağlamaktadır. Sendromik PCR paneli ile saptanan pozitiflik oranı bu çalışmada %18.8 olarak bulunurken Pfefferle ve arkadaşları[9] %32.8, Lopez ve arkadaşları[10] ise %26.8 oranında pozitiflik bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda bakteriyel patojenler sırasıyla %17.5 ve %6.4, viral

etkenler ise sırasıyla %15.7 ve %22.7 olarak saptanmıştır. Ülkemizde çocuklarda yapılan çalışmalarda ise %12.2, %13.2 gibi daha düşük oranlar bildirilmiştir[11,12]. Olgulardan alınan bakteriyel kültürlerin hiçbirinde üreme olmamasının nedeninin hastaların beş yaş ve altı çocuklar olmasına ve alınan BOS miktarının azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada, ülkemizdeki diğer çalışmalara göre yüksek pozitiflik elde edilmiş olsa da sendromik testlerde bir patojenin saptanmasının her zaman bir enfeksiyon etkeninin tanımlanması anlamına gelmeyeceği dikkate alınmalıdır. Ancak kurumumuzda SSS enfeksiyonlarının tanısında sendromik test istemi için tüm hastaların çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından klinik muayene ile değerlendirilme zorunluluğunun bu oranda rol oynadığı düşünülebilir. Çocuklarda en sık görülen viral patojen olan enterovirüs için çalışmada saptanan oran (%6.9) diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük görünmektedir. Enterovirüs için pozitiflik oranları Yunanistan'da yapılan bir çalışmada %22.7 olarak gözlenirken Çin'den %32.2 ve İrlanda'dan %44 gibi görece yüksek oranlar bildirilmiştir[13-17]. Ancak bu çalışmada saptanan enterovirüs pozitifliği, ülkemizde SSS enfeksiyonlarında viral patojenlerin dağılımına ilişkin yapılan bibliyometrik bir çalışmada enterovirüs için bildirilen orana göre yüksek görünmektedir.



Şekil 1. *Viral patojen saptanan olgularda hastanede yatış süresi.*
HKS: Hastanede kalış süresi, CMV: Sitomegalovirüs, EV: Enterovirüs, HHV-6: İnsan herpesvirüs 6, HSV-1: Herpes simpleks virüs tip 1, HPeV: İnsan parekhovirüs, VZV: Varisella zoster virüs.

Tablo I. *Viral Patojen Saptanan SSS Enfeksiyonu Tanılı Çocuklarda Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları*

	Olgu #	Yaş (Ay)	Cinsiyet	Belirti ve Bulgular				Laboratuvar Bulguları							HKS
				Döküntü	Ateş	Kusma	Konvülsiyon	Pleositoz	BOS Klor	BOS Glukoz	BOS Protein	CRP mg/L	PC ng/mL	BOS Kültürü	
EV (n= 10)	1	12	E	-	-	+	+	-	119.7	55	28.5	0.8	NA	ÜO	18
	2	60	E	-	-	+	-	+	118.6	75	25.3	5.6	NA	ÜO	6
	3	72	E	-	+	+	-	-	118.2	56	15.6	13.3	NA	ÜO	6
	4	1	E	-	+	-	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	ÜO	10
	5	96	E	-	+	-	+	-	125.2	78	32.5	0.8	NA	ÜO	27
	6	1	E	-	+	-	-	+	121.3	54	46.4	23.1	0.163	ÜO	7
	7	60	K	-	-	+	-	-	122.3	60	19.1	10.6	NA	ÜO	7
	8	96	E	-	-	+	-	-	122.4	49	79.4	1.4	0.05	ÜO	8
HHV-6 (n= 8)	9	5	E	-	+	-	-	+	126.0	54	153.8	0.7	0.097	ÜO	10
	10	2	K	-	-	+	+	-	123.2	57	26.9	<0.6	NA	ÜO	8
	11	7	K	-	+	+	-	+	122.7	53	55.5	<0.6	0.094	ÜO	8
	12	5	E	-	+	-	-	-	118.5	68	14.6	63.9	0.236	ÜO	6
	13	10	E	+	+	+	-	-	121.1	52	45.4	<0.6	0.085	ÜO	8
	14	12	E	-	+	-	+	-	122.5	58	25.2	0.25	NA	ÜO	7
	15	6	K	+	+	+	+	-	121.9	51	22.1	18.4	53.2	ÜO	9
	16	12	E	-	+	-	-	-	123.3	67	39.7	2.8	NA	ÜO	8
HSV-1 (n= 2)	17	84	E	-	+	+	+	+	111.8	81	34.6	<0.6	0.032	ÜO	29
	18	12	K	-	+	-	+	-	119.8	64	13.3	<0.6	0.225	ÜO	34
VZV (n= 1)	19	132	E	+	-	+	-	-	128.1	94	14.6	0.7	NA	ÜO	17
CMV (n= 1)	20	6	E	-	+	-	+		124.4	54	154.8	68.7	0.194	ÜO	16
HPeV (n= 1)	21	12	E	-	-	-	-	-	124.2	68	24.4	<0.6	NA	ÜO	21

BOS: Beyin omurilik sıvısı, CRP: C-reaktif protein, E: Erkek, K: Kadın, HKS: Hastanede kalış süresi, NA: Bakılmadı, ÜO: Üreme olmadı, PC: Prokalsitonin, CMV: Sitomegalovirüs, EV: Enterovirüs, HHV-6: İnsan herpesvirüs 6, HSV-1: Herpes simpleks virüs tip 1, HPeV: İnsan parekhovirüs, VZV: Varisella zoster virüs.

Tablo II. *Bakteriyel Patojen Saptanan SSS Enfeksiyonu Tanılı Çocuklarda Klinik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları*

	Olgu #	Yaş (Ay)	Cinsiyet	Belirti ve Bulgular				Laboratuvar Bulguları							HKS
				Döküntü	Ateş	Kusma	Konvülsiyon	Pleositoz	BOS Klor	BOS Glukoz	BOS Protein	CRP mg/L	PC ng/mL	BOS Kültürü	
Sp (n= 5)	22	48	E	-	+	-	-	-	108.7	<5	280	423.6	NA	ÜO	18
	23	204	E	-	-	-	-	+	108.1	46	526.5	36.1	NA	ÜO	6
	24	60	K	-	+	+	-	-	120	31	133	33.3	>75	ÜO	6
	25	7	E	-	+	+	-	-	114.5	19	266.7	135.1	33.57	ÜO	10
	26	60	E	-	+	+	-	-	114.9	53	123.5	76.9	NA	ÜO	27
Nm (n= 1)	27	12	E	+	+	-	-	-	112.8	82	27.4	196.8	0.032	ÜO	7

BOS: Beyin omurilik sıvısı, CRP: C-reaktif protein, E: Erkek, K: Kadın, HKS: Hastanede kalış süresi, NA: Bakılmadı, ÜO: Üreme olmadı, PC: Prokalsitonin, Sp: *Streptococcus pneumoniae*, Nm: *Neisseria meningiditis*.

Söz konusu bibliyometrik çalışmada ülkemizde 2010-2020 yılları arasında SSS enfeksiyonlarında saptanan virüslerin yüzdesel oranlarının aritmetik ortalamaları hesaplanmış ve PCR pozitiflikleri enterovirüs için %2.4, HHV-6 için %1.9, HSV-1 için %2.31, CMV için %1.24, VZV için %0.83 ve HPeV için %0.47 olarak bildirilmiştir[18].

Çalışmada ikinci sırada en sık saptanan (%5.5) viral patojen ise HHV-6 olmuştur. Beyin omurilik sıvısında HHV-6 saptanması primer enfeksiyon anlamına gelebileceği gibi sekonder reaktivasyon ya da latent enfeksiyonla da ilişkili olabilir. Çocuklarda ekzantem subitum hastalığı etkeni olan bu virüs, insan kromozomunda telomerlere yerleşme özelliği nedeniyle toplumda %1 oranında kromozoma entegre HHV-6 (ciHHV-6) olarak saptanabilmektedir. Yapılan testlerde erişkinlerin %80'inde geçirilmiş HHV-6 enfeksiyonu gösterilmiş olması bu virüsün bağışıklık sorunu olmayan erişkin bireylerde önemsenmemesi ile sonuçlanmaktadır. Ancak ateş ve ensefalopati bulguları olan üç yaş altı çocuklarda HHV-6 varlığının aktif enfeksiyon lehine yorumlanması gerektiği ifade edilmektedir[19,20]. Bu çalışmada HHV-6 saptanan tüm olgular çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Tümü bir yaş altı olan bu çocukların ateş, konvülsiyon, döküntü gibi klinik bulguları enfeksiyon lehine değerlendirilmiştir. Ancak klinik bulgular ve sendromik test sonucu temelli bir tanısal yaklaşım ile rastlantısal HHV-6'nın pozitifliğinin yanlış değerlendirilerek farklı bir etkenin gözden kaçırılması da olasıdır.

HPeV enfeksiyonlarının neredeyse hepsinin üç aydan küçük çocuklarda görüldüğüne ilişkin sonuçlara karşın çalışmada yer alan hasta grubumuzun %14'üne denk düşen üç ay altı olguların hiçbirinde HPeV gözlenmemiştir. Bu sonuç bazı araştırıcıların HPeV enfeksiyonunun ileri yaş dönemlerinde görülebildiğine ilişkin bildirimlerini destekler görünmektedir[6,18].

Türkiye bibliyometrik verilerinde HSV saptanma oranı %2.4 iken bu çalışmada yakın bir oranla %1.4 bulunmuştur. Santral sinir sistemi enfeksiyonu olan çocuklarda HSV'nin dışlanması bu hastalarda gereksiz asiklovir tedavisini önleyerek hem antiviral tedavinin yan etkileri açısından hem de tedavi maliyetlerini düşürme açısından fayda sağlamaktadır[6,17]. Bu çalışmada da sendromik test sonucu çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanının ampirik tedavi seçeneklerini değerlendirmesinde belirleyici olmuştur.

Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçların çeşitliliğini olgu seçimi, analiz yöntemi, mevsim farklılıklarıyla açıklamak olasıdır. Çalışmanın retrospektif bir araştırma olarak planlanması nedeniyle tüm olgularda prokalsitonin ve CRP incelemesi yapılamamış olması ve olgu sayısının görece azlığı bir kısıtlılık yaratsa da sendromik test istemlerinde her olgunun öncesinde mutlaka çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmiş olması test etkinliğini arttıran bir durum olarak değerlendirilmelidir. Viral etiyoloji için alternatif testlerin kullanılmamış olması, sendromik test için duyarlılık ve özgüllük araştırmasını içeren bir performans çalışması yapılmaması önemli eksikliklerdir. Sendromik testlerin doğru kullanımını yönlendirecek tanısal algoritmaların oluşturulması gerektiği görülmektedir. Buna karşın sendromik testlerin menenjit ve ensefalit gibi ciddi enfeksiyon kuşkusu bulunan çocuklarda tanı süresini kısaltması, ampirik tedaviyi yönlendirmesi gibi yararlarını ortaya koyan bu çalışma, laboratuvar ile klinik iş birliğinin de olumlu bir örneğini oluşturmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar No: 2022/14-06 ve Tarih: 25.08.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. Emerg Med Clin North Am 2016; 34(4): 917-42. https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.013
2. Cailleaux M, Pilmis B, Mizrahi A, Lourtet-Hascoet J, Nguyen Van JC, Alix L, et al. Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39(2): 293-7. https://doi.org/10.1007/s10096-019-03724-7
3. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK, Yassine HM. Viral meningitis: An overview. Arch Virol 2021; 166(2): 335-45. https://doi.org/10.1007/s00705-020-04891-1
4. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. J Clin Microbiol 2016; 54(9): 2251-61. https://doi.org/10.1128/JCM.00730-16
5. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: A practical review on diagnostic approach and treatment. J Pediatr (Rio J) 2020; 96 (Suppl 1): 12-9. https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.07.006
6. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: A systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020; 26(3): 281-90. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.016
7. Dien Bard J, Alby K. Point-counterpoint: Meningitis/encephalitis syndromic testing in the clinical laboratory. J Clin Microbiol 2018; 56(4): e00018-18. https://doi.org/10.1128/JCM.00018-18
8. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Taberes C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. eClinicalMedicine 2022; 44: 101275. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101275
9. Pfefferle S, Christner M, Aepfelbacher M, Lütgehetmann M, Rohde H. Implementation of the FilmArray ME panel in laboratory routine using a simple sample selection strategy for diagnosis of meningitis and encephalitis. BMC Infect Dis 2020; 20(1): 170. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4904-4
10. López N, Cuesta G, Rodríguez-Vega S, Rosas E, Chumbita M, Casals-Pascual C, et al. Multiplex real-time PCR FilmArray performance in the diagnosis of meningoencephalitis: Lights and shadows. Infection 2024; 52(1): 165-72. https://doi.org/10.1007/s15010-023-02076-x
11. Bal A, Saz EU, Arslan SY, Atik S, Bayturan S, Yurtseven A, et al. The evaluation of the diagnostic performance of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel in children: A retrospective multicenter study. J Ped Infect Dis 2022; 17(5): 252-7. https://doi.org/10.1055/s-0042-1756711
12. Karaaslan A, Çetin C, Köle MT, Çağ Y, Tekol SD, Akın Y. Investigation of the etiological causes of central nervous system infection in children with multiplex PCR. J Ped Infect Dis 2022; 17(4): 188-93. https://doi.org/10.1055/s-0042-1749647
13. Redenbaugh V, Flanagan EP. Understanding the etiology and epidemiology of meningitis and encephalitis: Now and into the future. Lancet Reg Health West Pac 2022; 20: 100380. https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100380
14. Waldrop G, Zucker J, Boubour A, Radmard S, Green DA, Thakur KT. Clinical significance of positive results of the BioFire Cerebrospinal Fluid FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel at a tertiary medical center in the United States. Arch Pathol Lab Med 2022; 146(2): 194-200. https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0380-OA

15. Posnakoglou L, Tatsi EB, Chatzichristou P, Siahanidou T, Kanaka-Gantenbein C, Syriopoulou V, et al. Molecular epidemiology of enterovirus in children with central nervous system infections. Viruses 2021; 13(1): 100. https://doi.org/10.3390/v13010100
16. Liu JJ, Teng LP, Hua CZ, Xie YP, Pan YX, Hu BF, et al. Etiological analysis of viral encephalitis in children in Zhejiang province from 2018 to 2019. Diagnostics (Basel) 2022; 12(8): 1964. https://doi.org/10.3390/diagnostics12081964
17. Mostyn A, Lenihan M, O'Sullivan D, Woods S, O'Hara M, Powell J, et al. Assessment of the FilmArray® multiplex PCR system and associated meningitis/encephalitis panel in the diagnostic service of a tertiary hospital. Infect Prev Pract 2020; 2(2): 100042. https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100042
18. Gökkılıç B, Çiçek C, Zeytinoğlu A, Kartal E. Türkiye'de son on yılda saptanan santral sinir sistemi enfeksiyonlarında viral etkenlerin değerlendirilmesi ve bibliyometrik analizi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2021; 51(1): 70-85.
19. Berger JR. Learning more about HHV-6 encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflam 2021; 8(2): e948. https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000948
20. Mekheal E, Tagliaferri AR, Vasquez KS, Pjetergjoka R, Lobue G, Townsend D, et al. A rare case of HHV-6 encephalitis in an immunocompetent host: Case report and literature review. Cureus 2022; 14(3): e23007. https://doi.org/10.7759/cureus.23007