

Meningit/Ensefalit Tanısında Moleküler Yöntemlerin Akılcı Kullanımı

Rational Use of Molecular Methods in the Diagnosis of Meningitis/ Encephalitis

Ahmet Melih Şahin¹ , Mediha Uğur² 

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye; ²Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

ÖZET

Amaç: Santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonları tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Günümüzde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, kısa sürede ve az miktarda beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinden tanı sağlayan moleküler yöntemler mevcuttur. Çalışmamızın amacı menenjit/ensefalit paneli testinin akılcı kullanılıp kullanılmadığını belirlemek ve SSS infeksiyonlarına yaklaşımda etkin kullanım için önerilerde bulunmaktır.

Yöntemler: Ocak 2022-Ocak 2023 arasında menenjit/ensefalit paneli istemi olan 46 BOS örneği çalışmaya dahil edildi. Örnekler, QIAstat-Dx Analyzer cihazı (Qiagen, Hilden, Almanya), QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) ile çalışıldı. Hastaların; yaş, cinsiyet, BOS lökosit, eritrosit, glukoz ve protein değerleri, kan lökosit ve C- reaktif protein (CRP) değerleri, ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı varlığı retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi aracılığıyla elde edildi.

Bulgular: Toplam 46 BOS örneğinin 22'si kadın, 24'ü erkek hastaya aitti. Hastaların yaş ortalaması 60.2±19.2 yıl idi. Beşi kadın, dördü erkek hastaya ait olmak üzere toplam dokuz örneğin ME panelinde üç *Varicella-zoster virus*, iki *Herpes simplex virus -1*, iki *Cryptococcus neoformans/gatti*, bir *Escherichia coli* K1 ve bir *Listeria monocytogenes* pozitifliği tespit edildi; toplam pozitiflik oranı %19.5 idi. Panel (-) ve panel (+) olan gruplar arasında BOS lökosit, eritrosit değeri, bilinç bulanıklığı, kan lökosit sayısı ve CRP değeri anlamlı düzeyde farklılık göstermez iken panel (+) olan grupta ateş, baş ağrısı, ense sertliği, BOS protein yüksekliği ve BOS glukoz düşüklüğü anlamlı düzeyde farklılık gösterdi ($p<0.05$).

Sonuç: Güçlü bir klinik şüphesi varlığı ile alınan BOS örneklerinin mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi sonrası akılcı bir algoritma ile ME paneli istenmesi uygun ve maliyet etkin olmasının yanı sıra etkenlerin hızlı, duyarlı ve özgül olarak tanınmasıyla gereksiz antibiyotik veya antiviral kullanımını, ek testlerin yapılmasını önleyecek ve hastanede kalış süresinin azalması gibi kazanımlar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: menenjit, moleküler testler, menenjit/ensefalit paneli

ABSTRACT

Objective: Central nervous system (CNS) infections are a significant cause of mortality and morbidity all over the world. Currently, molecular methods with high sensitivity and specificity provide a diagnosis from a small amount of cerebrospinal fluid (CSF) sample in a short time. Our study aims to determine whether the meningitis/encephalitis panel test is used rationally and to make appropriate recommendations for practical use in the approach to CNS infections.

Methods: Between January 2022 and 2023, 46 samples with meningitis/encephalitis panel requests were included in the study. Cerebrospinal fluid samples of the patients were studied with the QIAstat-Dx Analyzer (Qiagen, Hilden, Germany) and the QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel kiti (Qiagen, Hilden, Germany). Data about age, gender, CSF leukocyte, erythrocyte, glucose and protein, blood leukocytes and C-reactive protein (CRP) values, presence of fever, headache, neck stiffness, and altered consciousness in patients were obtained retrospectively from patient files and the hospital information system.

Results: Of the 46 patients, 22 were female and 24 were male. Three *Varicella-zoster virus*, two *Herpes simplex virus-1*, two *Cryptococcus neoformans/gatti*, one *Escherichia coli* K1 and one *Listeria monocytogenes* positivity were detected in the ME panel of a total of nine samples, five from female and four male patients; the total positivity rate was 19.5%. CSF leukocyte and erythrocyte value, blurred consciousness, blood leukocyte count, and CRP values did not differ significantly between panel (-) and panel (+) groups. Fever, headache, nuchal rigidity, high CSF protein, and low CSF glucose were very different in the group with panel (+) ($p<0.05$).

Conclusion: Requesting an ME panel with a rational algorithm after microbiological and biochemical evaluation of CSF samples taken with a strong clinical suspicion will be convenient and cost-effective, prevent unnecessary antibiotic or antiviral use, and reduce hospital stays.

Keywords: meningitis, molecular methods, meningitis panel

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonları; menenjit, ensefalit, ensefalomiyelit, beyin apsesi, subdural ampiyem, epidural apse, intrakraniyal flebit gibi değişik klinik tablolarla seyredebilir. Bilinç değişikliği, baş ağrısı, ateş, kusma ve fokal nörolojik bulgular en sık karşılaşılan başvuru nedenleridir (1,2).

Santral sinir sistemi infeksiyonuna neden olan etkenler; viruslar, bakteriler, mantarlar, parazitler ve mikobakterilerdir. Yüksek mortalite oranlarının yanı sıra, nörolojik defisitler ve kognitif bozulma gibi uzun vadeli komplikasyonlara da neden olabilen bu hastalık grubunu taklit edebilen noninfeksiyöz kliniklerin de olması doğru tanı ve erken tedaviye başlama süresini olumsuz etkilemektedir (1,3,4).

Klinik özellikler ile tek başına menenjit tanısı konulmaz. Bu nedenle klinik olarak menenjit şüphesi durumunda lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın incelenmesi gerekmektedir. Beyin omurilik sıvısının incelenmesi; tanının konulması, etiyolojik ajanın ve ajan bakterinin antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi için gereklidir (5). Klinik bulgular ve biyokimyasal testler klinisyene menenjit tanısı için ön bilgi sağlamaktadır. Söz konusu testler bakteriyel, viral ya da mikobakteriyel menenjitin ayrımında yardımcı olmakla birlikte etkeni belirleyemez. Etkenin belirlenmesi için mikrobiyolojik testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Beyin omurilik sıvısının kültürü bakteriyel menenjit tanısı için altın standart olarak kabul edilir; ancak üreme saptama oranı düşüktür. Özellikle tedavi sonrası alınan örneklerin kültüründe üreme oranı azalmakta ve zor üreyen mikroorganizmalar için yalancı negatif sonuçlar elde edilmektedir. Gram boyama hızlı bir şekilde tanı konulması için çok önemli olmakla birlikte özgüllüğü yüksek iken duyarlılığı düşüktür. Etkene bağlı olarak değişimle birlikte Gram boyama, tedavi almayan bakteriyel menenjit olgularının %60 ila %80'inde ve kısmen tedavi edilen olguların ise %40 ila %60'ında pozitifdir (6). Kültür ve Gram boyama testlerinin yüksek özgüllüğe rağmen duyarlılıklarının düşük olması, ampirik tedavi başlanan hastalarda yalancı negatif sonuçlara neden olması ve moleküler testlere göre daha uzun zaman alması nedeniyle tanıda moleküler testlerin kullanımını artmaktadır (7).

Moleküler testler sayesinde menenjit ve ensefalit tanısında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan moleküler testler çok az hacimde BOS ile hızlı ve güvenilir tanı sağlamakta olup "polyme-

rase chain reaction" (PCR) kullanımını ile BOS'ta viral etkenlerin saptanma olasılığı da artmıştır (6). Özellikle viral menenjitlerin tanısı için önemli olan moleküler testler sayesinde erken tanı ve uygun tedavi ile hastanede kalma süresi azalmaktadır (8). Moleküler testlerin günümüz koşullarında pahalı olması dezavantaj gibi görünmekle birlikte hızlı tanı kapasiteleri, başka testlere olan ihtiyacı azaltmaları, ampirik başlanan antimikrobiyal tedavinin sonlandırılması ya da değiştirilmesine olanak sağlamaları ve hastane yatış süresini kısaltabilmesi gibi nedenlerle tedavi maliyetinin azalması yoluyla maliyet tasarrufu da sağlayabilmektedir. Bunun yanı sıra moleküler testlere aşırı güven, klinik ve laboratuvar bulgularının göz ardı edilmesine neden olacak kadar ön plana çıktığında maliyet etkinliğinden bahsetmek zorlaşacağı gibi yanlış tanı veya yanlış negatifliklere de neden olarak klinisyenin yolunu kaybetmesine yol açabilir.

Çalışmamızın amacı; menenjit/ensefalit (ME) paneli testinin akılcı kullanılıp kullanılmadığını belirlemek ve SSS infeksiyonlarına yaklaşımda etkin kullanım için önerilerinde bulunmaktır.

YÖNTEMLER

Ocak 2022- Ocak 2023 tarihleri arasında hastanemizin Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na menenjit/ensefalit paneli istemi ile gönderilen 46 hastaya ait BOS örnekleri çalışmaya dahil edildi. Hastaların; yaş, cinsiyet, BOS lökosit, eritrosit, glukoz ve protein değerleri, kan lökosit ve C- reaktif protein (CRP) değerleri, ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı bulgularının varlığı retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi aracılığıyla elde edildi.

Hasta örnekleri, QIAstat-Dx Analyzer cihazı (Qiagen, Hilden, Almanya), QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel kiti (Qiagen, Hilden, Almanya) ile çalışıldı. Panel kit; *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Herpes simplex virus-1* (HSV-1), *Herpes simplex virus-2* (HSV-2), *Human herpes virus-6* (HHV-6), *Enterovirus*, *Human parechovirus*, *Varicella-zoster virus* (VZV) ve *Cryptococcus neoformans/gatti* etkenlerinin tespit edilmesine olanak sağlıyordu. Gönderilen örneklerin Thoma lamında doğrudan hücre sayımı gerçekleştirildi ve %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve "eosin methylene blue" (EMB) agara ekimi yapıldı.

Çalışma için Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30 Ocak 2023 tarihinde 30.01.2023/11 karar numarasıyla onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde; ortalama, standart sapma, medyan en düşük ve en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde χ^2 testi, χ^2 test koşulları sağlanmadığında ise Fisher kesin testi kullanıldı.

BULGULAR

Ocak 2022-Ocak 2023 tarihleri arasındaki bir yıllık dönemde Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na menenjit paneli istemi ile gönderilen 46 BOS örneğinin 22'sinin kadın ve 24'ünün erkek hastaya ait olduğu tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 60.2±19.2 yıl idi. Beşi kadın, dördü erkek hastaya ait olmak üzere toplam dokuz örneğin menenjit panelinde üç VZV, iki HSV-1, iki *Cryptococcus neoformans/gatti*, bir *E. coli* K1 ve bir *L. monocytogenes* pozitifliği tespit edildi; toplam pozitiflik oranı %19.5 idi (Tablo 1). Hastaların klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal parametrelerine ait sonuçlar Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Klinik, Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Parametreler

Parametreler	Ort.±SS	Minimum-Maksimum	Medyan
BOS Lökosit,	96.4±130.4	10-430	50
BOS Eritrosit,	1671.2±3409	0-11	100
BOS Protein, Ort.±SS	56.1±44.3	19.0-233	42.2
BOS Glukoz* (Düşük) n (%)	10 (21.7)	-	-
Ateş (+) n (%)	12 (26.1)	-	-
Baş Ağrısı (+) n (%)	10 (21.7)	-	-
Ense Sertliği (+) n (%)	3 (6.5)	-	-
Bilinç Bulanıklığı (+) n (%)	23 (50)	-	-
Kan Lökosit (x10 ³)	12.3±16.3	1.4-116.6	8.9
CRP	59.6±79.4	0.2-324	24

CRP: C-reaktif protein, **BOS:** Beyin omurilik sıvısı, **SS:** Standart sapma

*Eş zamanlı ölçülen kan glukoz değerinin 2/3'ünden düşük BOS glukoz değeri düşük olarak değerlendirildi.

Tablo 2. Panel (-) ve Panel (+) Olan Gruplar Arasında Yapılan Test Sonuçları

Parametreler	Panel (-)		Panel (+)		p	
	n (%)	Medyan	n (%)	Medyan		
Yaş, Ort.±SS	58.2±20.2	61	67.8±11.9	67	0.198*	
Cinsiyet	Kadın	17 (45.9)	-	5 (55.6)	-	0.605**
	Erkek	20 (54.1)	-	4 (44.4)	-	
BOS Lökosit, Ort.±SS	42.9±40.7	20	150.0±168.8	50	0.196*	
BOS Eritrosit, Ort.±SS	2225±3995	120	471±997	60	0.292*	
İstem Günü, Ort.±SS	3.9±4.4	2	3.3±4.5	1	0.56*	
Ateş (+)	5 (13.5)	-	7 (77.8)	-	0.000**	
Baş Ağrısı (+)	5 (13.5)	-	5 (55.6)	-	0.015**	
Ense Sertliği (+)	0 (0)	-	3 (33.3)	-	0.006**	
Bilinç Bulanıklığı (+)	16 (43.2)	-	7 (77.8)	-	0.063**	
Kan Lökosit (x10 ³), Ort.±SS	12.5±18.1	8.7	11.5±3.9	10.2	0.179*	
CRP, Ort.±SS	48.7±66.9	20	104.3±111.7	80	0.17*	
BOS Protein, Ort.±SS	47.0±38.9	32	93.8±47.4	83.3	0.001*	
BOS Glukoz (Düşük)	2 (5.4)	-	8 (88.9)	-	0.000**	

SS: Standart sapma, CRP: C-reaktif protein, BOS: Beyin omurilik sıvısı.

* χ^2 testi.

**Mann-Whitney U testi.

Test panelinde pozitiflik (+) ve negatiflik (-) tespit edilen hastalar istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Panel (-) ve panel (+) gruplar; BOS lökosit, eritrosit değeri, bilinç bulanıklığı, kan lökosit sayısı ve CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde ($p>0.05$) bir farklılık görülmezken panel (+) olan grupta ateş, baş ağrısı, ense sertliği parametreleri panel (-) olan gruptan anlamlı düzeyde ($p<0.05$) daha yüksek bulundu. Panel (+) saptanan dokuz hastanın yedisinde ateş, beşinde baş ağrısı, üçünde ense sertliği saptanırken ense sertliği panel (-) olan hiçbir hastada saptanmadı. Ayrıca panel (+) olan grupta BOS protein yüksekliği ve BOS glukoz düşüklüğü panel (-) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($p<0.05$). Ayrıca BOS protein normal değeri 45 mg/dl olarak alındığında panel (+) olan dokuz hastanın tamamında BOS protein değerinin yüksek olduğu görüldü. Panel (-) ve panel (+) olan gruplar arasında yapılan Mann-Whitney U testi ve χ^2 test (Fisher kesin testi) sonuçları Tablo 2'de verildi. Ayrıca BOS'ta lökosit varlığı, protein pozitifliği ve glukoz düşüklüğü parametrelerinin birlikteliği panel (+) dokuz hastanın yedisinde saptanırken, panel (-) 37 hastanın hiçbirinde yoktu ($p<0.001$).

İRDELEME

Moleküler testlerin klinik pratiğe girmesinin ve yaygınlaşmasının hem hekimler hem de hastalar için olumlu sonuçlar verdiği açıktır. Özellikle viral etkenlerin saptanma olasılığını 88 kat artırdığı bildirilmektedir (9). Menenjit/ensefalit etkeni olan patojenlerin kısa sürede tespit edilip uygun tedaviye bir an önce başlanması mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalık grubunda oldukça önemlidir. Günümüzde viral, bakteriyel ve fungal patojenlerin ve polimikrobiyal etkenlerin doğrudan BOS örneğinden çok kısa sürede tespiti moleküler yöntemler ile mümkündür. Menenjit/ensefalit paneli çok çeşitli patojenlerin az miktarda numune kullanarak hızlı bir şekilde tespit edilmesini sağlayan tam otomatize

multipleks PCR sistemidir (10). Ancak günümüzde ulaşılabilen tetkik sayısının artması ile fizik muayenenin daha az yapıldığı, hastalıklar ile ilgili bilgi birikimini dikkate almadan kestirmeden sonuca gidilmeye çalışıldığını da görmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların klinik bulgularına bakıldığında, ME paneli pozitif sonuçlanan grupta ateş, baş ağrısı ve ense sertliğinin ME paneli negatif sonuçlanan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptanması beklenen bir sonuçtur ($p<0.05$). Yine BOS protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğünün de bu grupta anlamlı düzeyde olması beklenmektedir (1). Örneklerin bir ön elemenden geçirildikten sonra moleküler sistem ile çalışıldığı durumlarda pozitiflik oranı artmaktadır (5). Çalışmamızda panel istemi yapılan 46 hastadan sadece dokuzunda pozitiflik saptandı. Oysa klinik olarak uyumlu hasta grubunda panel öncesi hızlı bir doğrudan bakı ile örnekte hücre olup olmadığına bakılması ve biyokimyasal açıdan değerlendirilmesi gerekirdi. Çalışmamıza bu açıdan baktığımızda; panel (-) 37 hastanın hiçbirinde BOS'ta lökosit varlığı, protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğünün bir arada olmaması, panel (+) grupta dokuz hastanın yedisinde her üç parametrenin birlikte olması istatistiksel olarak anlamlı olmasının yanı sıra panelin etkin kullanılması açısından düşündürücüdür ($p<0.001$). Tüm bunlara klinik tecrübe, ayrıntılı anamnez ve anlamlı fizik muayene bulgularının eklenmesi ile moleküler testler daha uygun bir şekilde kullanılabilir.

Menenjit/ensefalit tanısında moleküler yöntemler kullanılırken yukarıda bahsedilen klinik ve BOS bulguları yanında panelin çalışma koşulları ve etkene yönelik duyarlılığı, özgüllüğü de dikkate alınmalıdır. Örneklerin uygun saklama koşullarında tutulması sağlanarak ve gerekli kontaminasyon önlemleri alınarak deneyimli laboratuvar çalışanları tarafından yapılan çalışmalarda panelin doğru sonuç verme oranı yüksektir (11,12).

Viral etkenler içinde klinisyeni en fazla endişelendiren HSV-1 ensefaliti tanısı için duyarlılık %96 özgüllük %99 olarak belirtilmiş olup yanlış pozitiflik oran %2-6 arasındadır. Öte yandan erken klinik dönemde özellikle ilk üç günde alınan BOS'ta çalışılan PCR sonucunun HSV-1 açısından yalancı negatif olabileceği bilinmektedir (12,13).

Herpes ensefalitinin çoğu zaman farklı klinik şekillerde karşımıza çıkması ve pleositoz olmayabileceği bizleri hızlıca moleküler yöntemlere itebilir ancak birçok çalışmada bu hastalarda görülen tipik manyetik rezonans (MR) ve elektroensefalografi (EEG) bulguları klinisyenleri zaten tedavi açısından yönlendirmektedir (14,15).

Menenjit/ensefalit panelinde olan her bir etken için de duyarlılığın ve özgüllüğün farklı olduğunu bilmek gerekir. *Varicella-zoster* virus'un PCR duyarlılığı %80 civarında iken özgüllüğünün çok daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Enteroviruslara gelindiğinde bu durum daha da karmaşıktır (12). Pérez-Vélez ve arkadaşları (16) tarafından yapılan çalışmada nörolojik semptomu olan yakın temaslı 16 çocuk hastanın tamamında BOS'ta pleositozu olmasına rağmen sadece beş çocukta BOS PCR sonucunda *Enterovirus* 71 (EV71) tespit edilmiştir. Salgın araştırması yapılan bu çalışmada tüm hastalardan alınan solunum rektal veya BOS PCR sonucunun en az birinde EV71 tespit edildiği bildirilmiştir (16).

HHV-6'nın panelde tespit edilmesi halinde ise kromozoma entegre olabileceğini, sağlıklı beyin dokusu ve BOS dahil tüm vücut sıvılarında bulunabilme ihtimalini de akılda tutarak elimizdeki diğer klinik ve laboratuvar parametreler ile birlikte durumu değerlendirmek daha akılcı olacaktır (17).

Bakteriyel ve fungal etkenlere gelindiğinde viral etkenlerde olduğu gibi panelde sadece sık görülen etkenlerin bulunduğu unutulmamalıdır. Çok düşük sayıdaki bakteriyi dahi saptayabilmesi, ampirik başlanmış olan antibiyoterapiden sonucun etkilenmemesi ve çeşitli çalışmalarda yüksek duyarlılık ve özgüllük belirtilmesi panelin önemli avantajlarıdır fakat antibiyotik duyarlılığına ulaşabilmemiz için ampirik tedavi öncesi kültür alınması gereklidir (18,19).

Öncelikle güçlü bir klinik şüphe varlığı, ardından biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerin kullanımı ve bu testlerin sonuçlarına göre moleküler tanıya yönelmek testin akılcı kullanımını sağlayacaktır. Ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç bulanıklığı en önemli klinik bulgular ve bunların pozitifliği moleküler tanı isteminde yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızda panelde etken saptanan grupta; ateş yüksekliği, baş ağrısı ve fizik muayene bulgusu olarak ense sertliğinin saptanması ve yine bu gruptaki BOS bulgularında protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğünün olması maliyet etkinliği açısından uygun hasta grubunda istenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda menenjitin hücrel ve biyokimyasal özelliklerine sahip BOS örneklerinde multipleks PCR verimlilik gösterirken, hücrel ve biyokimyasal özellikleri normal olan örneklerde PCR ile pozitiflik oranında düşüklük olduğu görülmüştür. Gram boyama, lökosit sayısı ve yüksek klinik şüphe özelliklerine sahip BOS örneklerinde menenjit paneli ile pozitiflik oranının yüksek bulunmasının nedeninin bir ön eleme sonrası örneklerin çalışılması olduğu değerlendirilmiştir (5,20,21). Benzer bulgular çalışmamız için de geçerlidir. Santral sinir sistemi infeksiyonu düşünülen hastalar klinik ve laboratuvar ayrılmaksızın bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Bunun yanında laboratuvar parametrelerinin de birbirleriyle beklenen uyumu göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızda panel (+) grupta BOS protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasının yanı sıra panel (-) hasta grubunda BOS'ta lökosit varlığı, protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğü parametrelerinin her üçüne birden sahip herhangi bir hastanın olmaması dikkat çekicidir. Ateş, baş ağrısı, ense sertliği bulgularının yanı sıra BOS'ta lökosit, protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğü birlikteliği de testin istenmesinde yol gösterici olmalıdır. Klinik tecrübe

ve SSS infeksiyonu ile ilgili geçmiş birikim dikkate alınarak yapılan panel istemlerinin akılcı ve maliyet etkin olacağı açıktır.

Moleküler testlerin SSS infeksiyonlarını değerlendirmedeki önemi yadsınamaz. Ancak güçlü bir klinik şüphe varlığı ile alınan BOS örneklerinin mikrobiyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi sonrası akılcı bir algoritma ile ME paneli istenmesi uygun ve maliyet etkin olacaktır. Moleküler testler sayesinde etkenlerin hızlı, duyarlı ve özgül olarak tanınmasıyla gereksiz antibiyotik veya antiviral kullanımının yanı sıra ek testlerin yapılması önlenerek ve hastanede kalış süresinin azalması gibi kazanımlar sağlanacaktır. Panelin uygun laboratuvar koşullarında, kontaminasyonu önleyecek tedbirler alınarak ve deneyimli çalışanlar tarafından uygulanması, panelde olmayan etkenlerin de ayırıcı tanıda düşünülmesi, panelde saptanan etkenin hastanın yaş ve diğer klinik bulguları ile uyumunun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Her etkenin farklı duyarlılık ve özgüllükte olduğunu ve özellikle klinisyenleri endişelendiren herpes ensefalitinde erken dönemde alınan BOS PCR sonucunun negatif olabileceğini akılda tutmanın günlük pratikte önemli olduğu kanaatindeyiz.

Hasta Onamı

Veriler retrospektif olarak incelendiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30 Ocak 2023 tarihinde 30.01.2023/11 karar numarası ile onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – A.M.Ş., M.U.; Tasarım – A.M.Ş., M.U.; Denetleme – A.M.Ş., M.U.; Kaynak ve Fon Sağlama – A.M.Ş., M.U.; Malzemeler/Hastalar – A.M.Ş., M.U.; Veri Toplama ve/veya İşleme – A.M.Ş., M.U.; Analiz ve/veya Yorum – A.M.Ş., M.U.; Literatür Taraması – A.M.Ş., M.U.; Makale Yazımı – A.M.Ş., M.U.; Eleştirel İnceleme – A.M.Ş., M.U.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

- Hasbun R, Tunkel AR. Approach to the patient with central nervous system infection. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2020:1176-82.
- Altunal LN, Öztürk S, Aydın M, Özel AS, Kadanalı A. Santral sinir sistemi infeksiyonu tanılı 98 olgunun klinik özellikleri. *ANKEM Derg.* 2021;35(3):77-84. [\[CrossRef\]](#)
- Aksamit AJ Jr, Berkowitz AL. Meningitis. *Continuum (Minneapolis)*. 2021;27(4):836-54. [\[CrossRef\]](#)
- Poplin V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med.* 2020;14(6):459-79. [\[CrossRef\]](#)
- Almeida SM, Dalla Costa LM, Siebra C, Arend LNVS, Nogueira KDS. Validation of multiplex PCR for the diagnosis of acute bacterial meningitis in culture negative cerebrospinal fluid. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(4):224-31. [\[CrossRef\]](#)
- Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician.* 2003;68(6):1103-8.
- Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2018;56(4):e01927-17. [\[CrossRef\]](#)

8. Varıcı Balcı FK, Sayiner AA. [A seven-year evaluation of viral central nervous system infections]. Mikrobiyol Bul. 2019;53(4):434-41. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
9. Jeffery KJ, Read SJ, Peto TE, Mayon-White RT, Bangham CR. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: clinical interpretation of PCR results. Lancet. 1997;349(9048):313-7. [\[CrossRef\]](#)
10. Lee SH, Chen SY, Chien JY, Lee TF, Chen JM, Hsueh PR. Usefulness of the FilmArray meningitis/encephalitis (M/E) panel for the diagnosis of infectious meningitis and encephalitis in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(5):760-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Zautner AE, Groß U, Emele MF, Hagen RM, Frickmann H. More pathogenicity or just more pathogens? - On the interpretation problem of multiple pathogen detections with diagnostic multiplex assays. Front Microbiol. 2017;8:1210. [\[CrossRef\]](#)
12. Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, Chaudhuri A, Kennedy PG; European Federation of Neurological Sciences; European Neurologic Society. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. Eur J Neurol. 2012;19(10):1278-91. [\[CrossRef\]](#)
13. Çetin BD, Hasman H. Herpes ensefalitleri. Klimik Derg. 2004;17(2):68-71.
14. Zeytinoğlu A, Altuğlu İ, Sayiner A, et al. [Diagnosis of herpes encephalitis with PCR test of cerebrospinal fluid samples]. Flora Derg. 2000;5(3):179-82. Turkish.
15. Sağmak-Tartar A, Özer-Balin Ş, Akbulut A, Gönen M, Demirdağ K. [A case of herpes encephalitis without pleocytosis in CSF and complicated with intracranial hematoma]. Klimik Derg. 2020;33(3):327-8. Turkish. [\[CrossRef\]](#)
16. Pérez-Vélez CM, Anderson MS, Robinson CC, et al. Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge. Clin Infect Dis. 2007;45(8):950-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration. Clin Microbiol Infect. 2016;22(4):333-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Saravolatz LD, Manzor O, VanderVelde N, Pawlak J, Belian B. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2003;36(1):40-5. [\[CrossRef\]](#)
19. Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, et al; ASTRO-CM Team. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;84(3):268-73. [\[CrossRef\]](#)
20. Dumkow LE, Worden LJ, Rao SN. Syndromic diagnostic testing: a new way to approach patient care in the treatment of infectious diseases. J Antimicrob Chemother. 2021;76(Suppl 3):4-11. [\[CrossRef\]](#)
21. Pfeifferle 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. [\[CrossRef\]](#)