

Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları Olan Hastalarda Hızlı Sendromik Moleküler Testin Değerlendirilmesi

Evaluation of Rapid Syndromic Molecular Test in the Diagnosis of Patients with Central Nervous System Infections

Ajda TURHAN¹(ID), Gözde AKKUŞ KAYALI²(ID), Furkan POLAT²(ID), Feriha ÇİLLİ²(ID), Dilek Yeşim METİN²(ID), Murat ERSEL³(ID), Çağrı USLU⁴(ID), Eylem ULAŞ SAZ⁵(ID), Hüsnü PULLUKÇU⁶(ID), Bedriye KARAMAN⁷(ID), Dilara AKTERT AYAR⁷(ID), Seyfi DURMAZ⁸(ID), Candan ÇİÇEK²(ID)

¹ Ege Üniversitesi Hastanesi, Kan Merkezi Birimi, İzmir.

¹ Ege University Hospital, Blood Bank, İzmir, Türkiye.

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

² Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İzmir, Türkiye.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir.

³ Ege University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, İzmir, Türkiye.

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İzmir.

⁴ Ege University Faculty of Medicine Student, İzmir, Türkiye.

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir.

⁵ Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Health and Diseases, Division of Pediatric Emergency Medicine, İzmir, Türkiye.

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

⁶ Ege University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, İzmir, Türkiye.

⁷ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir.

⁷ Ege University Faculty of Medicine, Department of Neurology, İzmir, Türkiye.

⁸ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir.

⁸ Ege University Faculty of Medicine, Department of Public Health, İzmir, Türkiye.

Makale Atfı: Turhan A, Akkuş Kayalı G, Polat F, Çilli F, Metin DY, Ersel M ve ark. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları olan hastalarda hızlı sendromik moleküler testin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2025;59(2):158-173.

ÖZ

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarının tanısı zor ve zaman alıcıdır. FilmArray menenjit/enfalelit paneli (BioFire Diagnostics®, Salt Lake City, UT, Amerika Birleşik Devletleri) (FA-ME), yaygın toplum kaynaklı menenjit/enfalelit etkeni olan 14 mikroorganizmanın hızlı tespiti için tasarlanmıştır. Bu çalışmada, 01.06.2018 ile 31.08.2022 tarihleri arasında MSS enfeksiyonu ön tanısıyla hastanemize başvuran 1588 hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin FA-ME test sonuçlarının; konvansiyonel mikrobiyolojik testler, BOS biyokimyasal testleri, klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme sonuçlarıyla birlikte karşılaştırılarak panelin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. BOS örnekleri FA-ME paneliyle test edilen 1588 hastanın sonuçları Gram boyama, kültür-antibiyoqram, kriptokok antijen testi, doğrulama amacıyla uygulanan diğer viral multipleks polimeraz zincir reaksiyonu testleri, BOS biyokimyasal test

sonuçları, klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmiştir. Sonuçlar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarının arşiv ve doğrulama testi kayıtlarıyla elektronik hasta dosyalarının incelenmesi yoluyla elde edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanılmıştır. 1588 örnekte ortalama %10 pozitiflik oranı bulunmuştur. En sık tespit edilen etken herpes simpleks virüs tip 1'dir. Bu çalışmada, 10 örnek (%7.8) yanlış pozitif olarak değerlendirilmiş ve 17 pozitif örnek (%13.4) klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Negatif 1488 örnek değerlendirildiğinde, panelde yer almayan mikroorganizmalar 27 olguda konvansiyonel yöntemlerle tespit edilmiştir. Ayrıca, bir klinik örnekte *Cryptococcus neoformans* yanlış negatif olarak tespit edilmiştir. Nöroloji kliniği 28 pozitif örneğe sahip olan en fazla örnek gönderen bölüm (728) olmakla birlikte, yanlış pozitif ve klinik olarak anlamlı olmayan sonuçlar hariç tutulduğunda bu sayı 14'e düşmüştür. Örneğin laboratuvara kabulünden sonra tanıya kadar geçen süre ortalama 3.2 saat (200 dakika) olarak tespit edilmiştir. Öte yandan 1588 hastanın BOS örneklerinden elde edilen FA-ME panel sonuçları geleneksel test sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde genel pozitiflik oranı yaklaşık %10 olarak bulunmuş ve bu oranın literatürle uyumlu olduğu belirlenmiştir. Düzeltme yapılmış pozitif sonuçların analizinde, literatürle uyumlu olarak erkek hastalarda pozitiflik oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p = 0.008$) saptanmıştır. Nöroloji hastalarında, FA-ME panel pozitifliği, modifiye Reller kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildiğinde, gerçek bir MSS enfeksiyonu göstergesi olmamış ve enfeksiyonu dışlamak amacıyla testin gereksiz yere uygulandığı sonucuna varılmıştır. FA-ME testinin yalnızca enfeksiyon hastalıkları uzmanının görüşü doğrultusunda istenmesi sağlanarak pahalı bir testin gereksiz kullanımı önlenmiştir. Panoelde saptanan insan herpes simpleks virüs-6 pozitifliklerinin hastanın yaşı, semptomları, immünsupresyon durumu, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleme sonuçlarıyla birlikte; ayrıca *C.neoformans/Cryptococcus gattii* negatif panel sonuçlarının da hastanın klinik bulguları, gerekli konvansiyonel testler ve radyolojik görüntülemeyle birlikte dikkatli değerlendirilmesi gerektiği sonuçlarına varılmıştır. Yirmi yedi olguda, panoelde bulunan mikroorganizmalar dışında konvansiyonel yöntemlerle menenjit/ensefalit etkenleri olarak belirlenen mikroorganizmalar tespit edilmiştir. Bu nedenle hastanın klinik bulgularını ve semptomlarını değerlendirerek paneli gerektiğinde kullanmanın, tanı ve maliyet açısından etkili bir yaklaşım olacağı görüşüne varılmıştır. Sonuçların dikkatle değerlendirilmesini gerektirse de, panoelin başarılı olduğu ve patojenleri BOS'tan doğrudan ve geniş ölçekte hızlı bir şekilde tespit ettiği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları; beyin omurilik sıvısı; menenjit/ensefalit paneli; hızlı tanı.

ABSTRACT

The diagnosis of central nervous system (CNS) infections is challenging and time-consuming. The FilmArray meningitis/encephalitis panel (BioFire Diagnostics®, Salt Lake City, UT, United States of America) (FA-ME) is designed for the rapid detection of 14 microorganisms that are common causative agents of community-acquired meningitis/encephalitis. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the FA-ME panel by comparing panel test results of cerebrospinal fluid (CSF) samples of 1588 patients who admitted to our hospital with a preliminary diagnosis of CNS infection between 01.06.2018-31.08.2022 with conventional microbiological tests, CSF biochemical tests, clinical findings and radiological imaging results. The results of the FA-ME panel from the 1588 patients tested were assessed together with Gram staining, culture-antibiogram, cryptococcal antigen tests, other viral multiplex polymerase chain reaction tests performed for confirmation, CSF biochemical test results, clinical findings, and radiological imaging results. The results were obtained through the examination of archive and confirmation test records from our hospital medical microbiology laboratories, as well as electronic patient files. The data were evaluated using IBM SPSS Statistics version 25.0. An average positivity rate of approximately 10% was found among the 1588 samples. The most frequently detected agent was herpes simplex virus type 1. In this study, 10 samples (7.8%) were evaluated as false positive and 17 positive samples (13.4%) were found to be clinically insignificant. When evaluating 1488 negative samples, microorganisms not included in the panel were identified in 27 cases using conventional methods. Additionally, one *Cryptococcus neoformans* was assessed as a false negative. The neurology clinic was the department sending the most samples (728) with 28 positive samples but this number decreased to 14 when false positive and clinically insignificant results were excluded. The average time from sample acceptance in the laboratory to diagnosis was found

to be 3.2 hours (200 minutes). When the FA-ME panel results obtained from the CSF samples of 1588 patients were evaluated together with traditional test results, the overall positivity rate was determined approximately as 10% which was consistent with the literature. In the analysis of corrected positive results, it was found that the positivity rate was significantly higher in male patients ($p= 0.008$), which was consistent with the literature. In neurology patients, when considering modified Reller criteria, the positivity of the FA-ME panel did not indicate a true CNS infection, leading to the conclusion that the test was unnecessarily applied to exclude infection. By ensuring that the FA-ME test requested only upon the opinion of an infectious disease specialist, unnecessary use of an expensive test was prevented. It has been concluded that human herpesvirus-6 positivity detected in the panel should be carefully evaluated with the patient's age, symptoms, immunosuppression status, laboratory findings and radiological imaging results. Furthermore, negative panel results for *C.neoformans*/*Cryptococcus gattii* should be carefully evaluated along with the patient's clinical findings, necessary conventional tests and radiological imaging. In 27 cases, microorganisms identified as causes of meningitis/encephalitis by conventional methods were detected which were not included in the panel. Therefore, it has been concluded that using the panel when necessary, by evaluating the patient's clinical findings and symptoms, would be an effective approach in terms of diagnosis and cost. Although careful evaluation of the results is required, it has been determined that the panel successfully detects pathogens directly and rapidly from CSF on a large scale.

Keywords: Central nervous system infections; cerebrospinal fluid; meningitis/encephalitis panel; rapid diagnosis.

GİRİŞ

Enfeksiyöz menenjit ve ensefalitin hızlı tanısı, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kritik öneme sahiptir. Bu enfeksiyonlar yüksek mortalitenin yanı sıra hayatta kalan hastaların yarısından fazlasında bilişsel fonksiyonlarda azalma, görme ve işitme sorunları, motor veya duyu kayıpları ve epilepsi gibi ciddi sonuçlara yol açabilir¹. Zamanında ve doğru bir tanı, hedefe yönelik tedaviyle olumlu klinik sonuçlar elde etmek ve aynı zamanda hastanede kalış süresini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını azaltmak için gereklidir²⁻⁴. Menenjit ve ensefalit enfeksiyonlarının etiyolojisini belirlenmesi; geleneksel mikrobiyolojik yöntemlerin performansının düşük olması, sonuçlandırmanın zaman alması ve önceki antibiyotik kullanımı nedeniyle oldukça zorlayıcıdır⁵. Klinik bulgular değişkenlik gösterebilirken farklı enfeksiyöz etkenler için benzer bulgular görülebilir. Ayrıca, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda hücrel ve kimyasal parametreleri değerlendiren konvansiyonel rutin testler, etken yerine enfeksiyonun bakteriyel, viral veya fungal olduğunu belirler⁶. Öte yandan, tanıya yönelik detaylı analiz yapılabilmesi için hastadan önemli miktarda BOS örneği alınması gerekmektedir.

Az miktarda BOS örneğiyle çalışılabilen hızlı, duyarlı ve kapsamlı bir test yöntemi, enfeksiyöz menenjit/ensefalitin tanısında son derece faydalı olabilir ve geleneksel yöntemlerle yaşanan zorlukları ortadan kaldırabilir. FilmArray menenjit/ensefalit paneli (BioFire Diagnostics®, Salt Lake City, UT, Amerika Birleşik Devletleri) (FA-ME), yaygın toplum kaynaklı menenjit/ensefalit enfeksiyöz etkeni olan 14 mikroorganizmanın hızlı bir şekilde tanımlanması için tasarlanmıştır. 2015 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış olup, BOS'ta 14 patojeni (*Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, sitomegalovirüs (CMV), enterovirüs, herpes simpleks virüs 1 (HSV-1), herpes simpleks virüs 2 (HSV-2), human herpesvirus 6 (HHV-6),

human parechovirus, Varisella zoster virüs (VZV) ve *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii*) multipleks ve nested polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] yöntemi kullanarak tespit etmektedir. Son zamanlarda yapılan bir meta-analize göre, testin duyarlılığı %90 ve özgüllüğü %97'dir⁷.

Bu çalışmada hastanemiz kliniklerinde merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu tanısıyla izlenen hastalardan FA-ME paneliyle test edilen BOS örneklerine ait sonuçların analiz edilmesi; panel etkinliğinin geleneksel yöntem (Gram boyama ve kültür-antibiyogram, kriptokok antijen testi, multipleks viral PCR testi, BOS biyokimyasal testleri ve radyolojik görüntüleme) ve olguların klinik bulgularıyla karşılaştırılarak doğrulanması ve etkenlerin yaygınlığıyla ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 08.06.2023 ve Karar no: 23-6T/50).

Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma, 01.06.2018 ile 31.08.2022 tarihleri arasında MSS enfeksiyonu ön tanısıyla hastanemize başvuran ve BOS örnekleri FA-ME paneliyle test edilen 1588 hastanın sonuçlarını değerlendirmek üzere yapıldı. Bu sonuçlar, hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji anabilim dalı laboratuvarlarının arşiv ve doğrulama testi kayıtları ile elektronik hasta dosyalarının incelenmesi yoluyla elde edildi. Sonuçlar; Gram boyama, kültür-antibiyogram, kriptokok antijen testi, doğrulama amacıyla uygulanan diğer viral multipleks PCR testleri, BOS biyokimyasal test sonuçları, klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme sonuçlarıyla birlikte değerlendirildi. Elektronik hasta dosyalarından yaş, cinsiyet ve örneğin gönderildiği klinik bilgileri araştırıldı. Tekrarlayan örnekleri olan ve şanti olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Doğrulama Testleri

Bakteriyel etkenler

BOS'un Gram boyaması ve laboratuvar standartlarına uygun olarak yapılan bakteriyel kültür sonuçları [kanlı agar, eozin-metilen mavisi ve çikolata agar kullanılarak hazırlanan kültürler, 24-96 saat boyunca 35 °C normal atmosferde inkübe edildi ve isolatlar VITEK-MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) ile tanımlandı] referans test 1 olarak değerlendirildi. Anormal BOS biyokimya sonuçları (glikoz ≤ 70 mg/dL veya birlikte ölçülen kan glikoz seviyesinin 2/3'ünden daha az, protein ≥ 50 mg/dL), BOS'ta anormal hücre dağılımı (lökosit ≥ 5 hücre/ μ L, polimorfonükleer lökositlerin baskınlığı), bakteriyel etkeni düşündüren klinik durum (ateş, mental durum değişikliği, meningeal irritasyon bulguları, baş ağrısı, döküntü, nöbet, fotofobi ve fokal nörolojik bulgular), etkene yönelik tedavi, C-reaktif protein düzeyinde artış ve tanıyı destekleyen radyolojik görüntüleme (leptomeningeal tutulum, beyin parankiminde ekojenisite değişikliği) referans test 2 olarak değerlendirildi.

Fungal etkenler

BOS'un Gram boyaması ve laboratuvar standartlarına uygun olarak yapılan fungal kültür sonuçları (Sabouraud-dextrose agar ve Staib ortamı kullanılarak hazırlanan kültürler, 48-240 saat inkübe edildi) ve kriptokok antijen testi sonuçları (Dynamiker Biotechnology, Co. Ltd. Tianjin) referans test 1 olarak değerlendirildi. Anormal BOS biyokimya sonuçları (glikoz ≤ 70 mg/dL veya birlikte ölçülen kan glikoz seviyesinin 2/3'ünden daha az, protein ≥ 50 mg/dL), BOS'ta anormal hücre dağılımı (lökosit yokluğu veya lenfosit baskınlığı), fungal etkeni düşündüren klinik durum, etkene yönelik tedavi, C-reaktif protein düzeyinde artış ve tanıyı destekleyen radyolojik görüntüleme referans test 2 olarak değerlendirildi.

Viral etkenler

Viroloji laboratuvar standartlarına uygun olarak gerçekleştirilen başka bir multipleks PCR testi (FTD Neuro9 Assay Fast Track Diagnostics, Junglinster, Lüksemburg) referans test 1 olarak değerlendirildi. İkinci PCR testi (ELITelGenius®, Puteaux, Fransa), hücre kültürü, anormal BOS biyokimya test sonuçları (glikoz ≥ 70 mg/dL veya birlikte ölçülen kan glikoz seviyesinin 2/3'ünden fazla, protein ≥ 50 mg/dL), BOS'ta anormal hücre dağılımı (lökosit ≥ 5 hücre/ μ L, lenfomonosit hücrelerin baskınlığı), viral etkeni düşündüren klinik durum, etkene yönelik tedavi, C-reaktif protein düzeyinde artış ve tanıyı destekleyen radyolojik görüntüleme referans test 2 olarak değerlendirildi.

Sonuçların Referans Testlere Göre Yorumu

FA-ME panel sonucunun pozitif olması ve referans test 1 sonucunun pozitif veya referans test 2 sonucunun pozitif olması durumunda bu sonuç "gerçek pozitif" olarak tanımlandı.

FA-ME panel sonucunun pozitif olması ancak referans test 1 sonucunun negatif veya referans test 2 sonucunun negatif olması durumunda bu sonuç "yanlış pozitif" olarak tanımlandı.

FA-ME panel sonucunun negatif olması, referans test 1 sonucunun negatif ve referans test 2 sonucunun negatif olması durumunda bu sonuç "gerçek negatif" olarak tanımlandı.

FA-ME panel sonucunun negatif olması ancak referans test 1 sonucunun pozitif ve referans test 2 sonucunun pozitif olması durumunda bu sonuç "yanlış negatif" olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada yaş, cinsiyet ve örnek gönderen klinikler bağımsız değişkenler olarak alındı. Veriler IBM SPSS Statistics v25.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı özellikler yüzde dağılımları olarak ifade edildi ve pozitif tanıya sahip olgular ile bağımsız değişkenler arasındaki karşılaştırma için ki-kare analizi uygulandı.

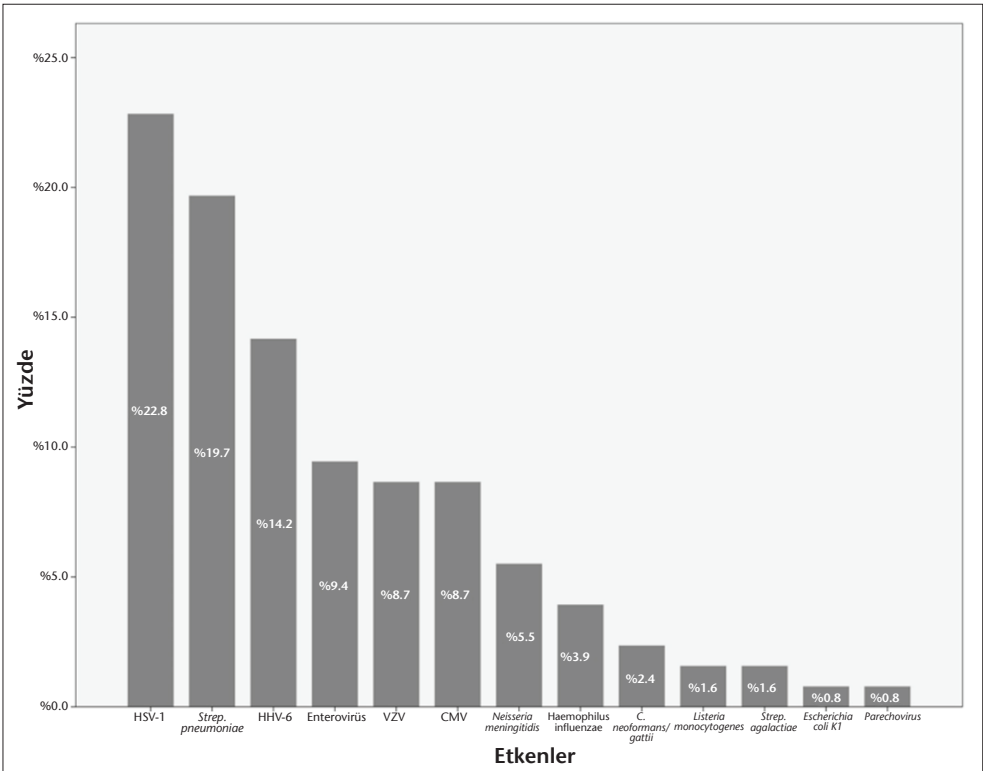
Testin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri hesaplandı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Haziran 2018 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilen 1588 BOS örneğinin FA-ME paneli sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların %73'ü yetişkin, %27'si çocuk (< 18 yaş) olup, ortalama yaş 38.2 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 1588 hastanın %48.3'ü kadın, %51.7'si ise erkek bireylerden oluşmaktadır. Pediatrik hasta grubunun %40.6'sını kız çocukları, %59.4'ünü ise erkek çocukları oluşturmıştır.

FA-ME panel bulgularında, 127 (%7.9)'si pozitif ve 1461 (%92.1)'i negatif sonuç elde edilmiştir. Panel sonucu pozitif saptanan 127 örneğin 125 (%98.4)'i tek, ikisi (%1.6) ise çoklu etkeni tanımlamıştır. Etken gruplarının dağılımı değerlendirildiğinde, olguların %64'ünde viral, %34'ünde bakteriyel ve %2'sinde fungal patojenlerin sorumlu olduğu belirlenmiştir. Her bir etkenin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

FA-ME panel sonuçları, konvansiyonel test yöntemleri (referans test 1 ve referans test 2) ile karşılaştırıldığında, 10 yanlış pozitif (%7.8) ve 17 klinik ile ilişkili olmayan etken (%13.4) tespit edilmiştir (Tablo I, II). Yanlış pozitif ve klinikle ilişkisi olmayan etken sonuçları dışlandığında, panelin düzeltilmiş pozitiflik oranı %6.3 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 1. Düzeltme sonrası yanlış pozitif ve klinikle ilişkili olmayan sonuçlar dışlandığında her bir etkenin dağılımı.

Tablo 1. Yanlış Pozitif Olguların Özellikleri

Olgu	Yıl/ Klinik	Etken	Cinsiyet/ Yaş	Tanı/Klinik Bulgular	BOS Biyokimyasal Testler	Klinik Gidiş
1	2018/ YD	HSV-1 ^{a*}	E/36 gün	Hidrocefali, kafa içi kanama	-	Tam iyileşme
2	2018/N	HSV-1*	K/41 yıl	Kafa içi kanama	-	Tam iyileşme
3	2019/N	HSV-1*	F/43 yıl	Multipl skleroz	-	Bilgi yok
4	2019/N	<i>S.pneumoniae</i>	E/29 yıl	Enflamatuvar polinöropati, nörofibroma	-	Bilgi yok
5	2019/N	HHV-6*	K/27 yıl	Multipl skleroz	-	Bilgi yok
6	2019/N	<i>H.influenzae</i>	E41 yıl	Ensefalomyelit	+**	Bilgi yok
7	2019/ PED	CMV*	K/14 yıl	Akut lösemi	-	Eksitus
8	2020/N	Enterovirüs*	E/29 yıl	Baş ağrısı	+**	Bilgi yok
9	2021/P	<i>S.pneumoniae</i>	E/64 yıl	Şizofreni, epilepsi	-	Tam iyileşme
10	2022/N	HSV-1*	K/62 yıl	Baş ağrısı	-	Bilgi yok

YD: Yenidoğan, N: Nöroloji, PED: Pediatri, P: Psikiyatri, BOS: Beyin-omurilik sıvısı, E: Erkek, K: Kadın.
^a: Sonuçlar ikinci bir PCR testiyle doğrulanmamıştır (EliteIngenius), **: Anormal BOS biyokimyasal parametreleri, anormal hücre yapısı.

Düzeltilmiş sonuçlara göre etken grupları değerlendirildiğinde, viral etkenler için pozitiflik oranı %58, bakteriyel etkenler için %39 ve fungal etkenler için %3 olarak hesaplanmıştır. Düzeltilmiş sonuçlara göre her bir etkenin dağılımı Şekil 2’de, ayrıca düzeltilmiş sonuçlardan sonra etken gruplarının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı sırasıyla Şekil 3 ve Şekil 4’te gösterilmiştir.

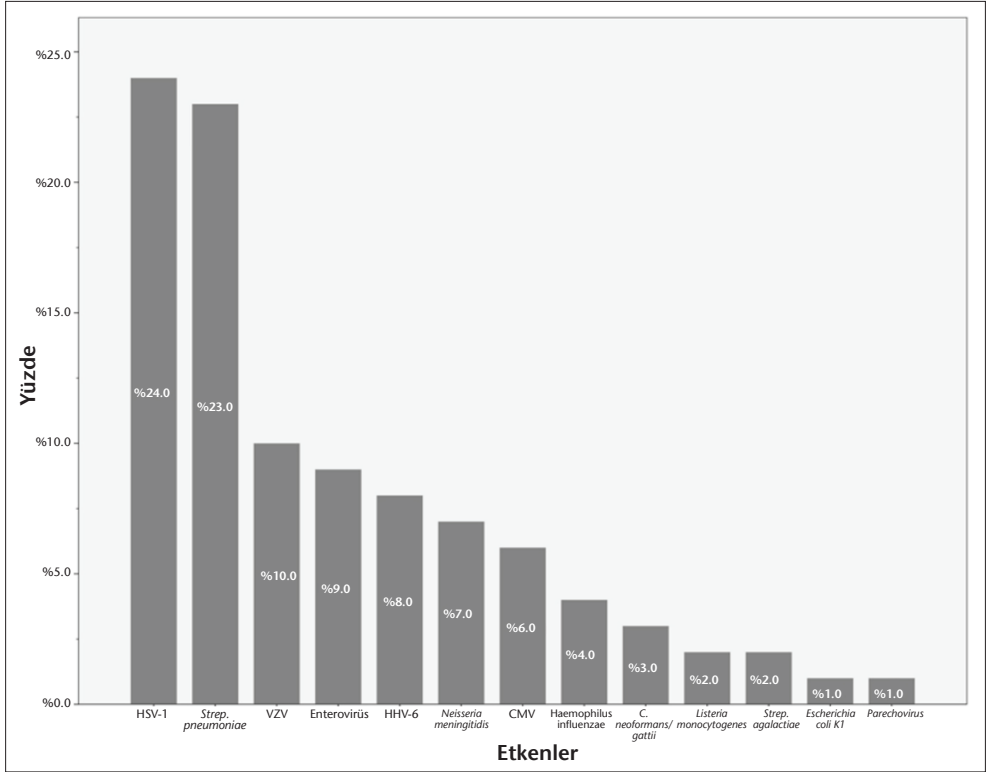
FA-ME panel sonucu negatif bulunan 1461 testin gerçekten negatif olup olmadığı, referans test 1 ve 2 kullanılarak araştırılmıştır. Bir hastada etken olarak *C.neoformans* tespit edilmiştir. Testin duyarlılığı %99.2 (%95 güven aralığı, %96.3-100.0), özgüllüğü %99.4 (%95 güven aralığı, %98.8-99.7), pozitif prediktif değeri %92.1 (%95 güven aralığı, %86.6-96.0) ve negatif prediktif değeri %99.9 olarak saptanmıştır (%95 güven aralığı, %99.7-100.0). Duyarlılık ve özgüllük, hasta yaş ve grupları ayrılmadan, patojen grupları ya da ayrı ayrı patojenlere yönelik bir değerlendirme yapılmaksızın hesaplanmıştır. Düzeltilmiş pozitif sonuçlar dışlandığında değerlendirilen 1488 olguda, panelde yer almayan 27 menenjit/ensefalit [*Mycobacterium tuberculosis* (n= 11), klinik olarak anlamlı olmayan *M.tuberculosis* (n= 1), *Acinetobacter* spp. (n= 5), *Klebsiella* spp. (n= 2), *S.aureus* (n= 2), *E.coli* (n= 1), *Enterococcus* spp. (n= 1), *Nocardia* spp. (n= 1), *Borrelia burgdorferi* (n= 1) ve *Candida* spp. (n= 2)] etkeni belirlenmiştir. Sonuç olarak negatif olgu sayısı 1460 (%92) olup panelde yer almayan 27 etken ve bir yanlış negatif olgu tespit edilmiştir.

Tablo II. Klinikle İlişkili Olmayan Olguların Özellikleri

Olgu	Yıl/ Klinik	Etken	Cinsiyet/ Yaş	Tanı/Klinik Bulgular	BOS Biyokimyasal Testler	Klinik Gidiş
1	2018/N	HHV-6	K/49 yıl	Multipl skleroz	-	Bilgi yok
2	2018/ ÇA	HHV-6	E/6 ay	Sepsis	-	Tam iyileşme
3	2019/ ÇA	HHV-6	K/7 yıl	Ensefalopati, hiperamonemi	-	Tam iyileşme
4	2019/N	HHV-6	K/28 yıl	Baş ağrısı, demyelinizan hastalık	-	Bilgi yok
5	2019/ ÇA	HHV-6	E/16 ay	Hidrocefali	-	Tam iyileşme
6	2019/ NRŞ	CMV	K/34 yıl	Hidrocefali, baş ağrısı	-	Tam iyileşme
7	2020/P	Enterovirüs	E/36 yıl	Demans	++	Tam iyileşme
8	2020/N	HHV-6	K/50 yıl	Ekstrapiramidal hastalık, epilepsi, demans	++	Bilgi yok
9	2020/N	HHV-6	K/26 yıl	Demyelinizan hastalık	-	Bilgi yok
10	2020/N	VZV	E/64 yıl	Serebral atrofi, baş ağrısı	++	Bilgi yok
11	2020/ ÇA	CMV	E/3 ay	Hidrocefali	++	Tam iyileşme
12	2020/N	Enterovirüs	E/33 yıl	Benign pineal bez neoplazisi	++	Bilgi yok
13	2020/ YD	HHV-6	KF/15 gün	Prematürite, ABO uyuşmazlığı	++	Tam iyileşme
14	2020/ PED	HHV-6	K/7 yıl	Akut lösemi	-	Tam iyileşme
15	2021/YA	HSV-1	E/56 yıl	Akciğer kanseri, kraniyal metastaz	++	Yoğun bakıma sevk
16	2021/EH	CMV	K/38 yıl	Tüberküloz menenjit	+++	Eksitus
17	2022/N	CMV	E/78 yıl	Pulmoner emboli	++	Tam iyileşme

N: Nöroloji, ÇA: Çocuk acil, NRŞ: Beyin cerrahisi, P: Psikiyatri, YD: Yenidoğan, PED: Pediatri YA: Yetişkin acil, EH: Enfeksiyon hastalıkları, BOS: Beyin-omurilik sıvısı, E: Erkek, K: Kadın.

: Anormal BOS biyokimyasal parametreleri, anormal hücre yapısı, *Yüksek BOS protein düzeyi, düşük BOS glikoz düzeyi, lenfosit hakimiyetinde pleositoz.



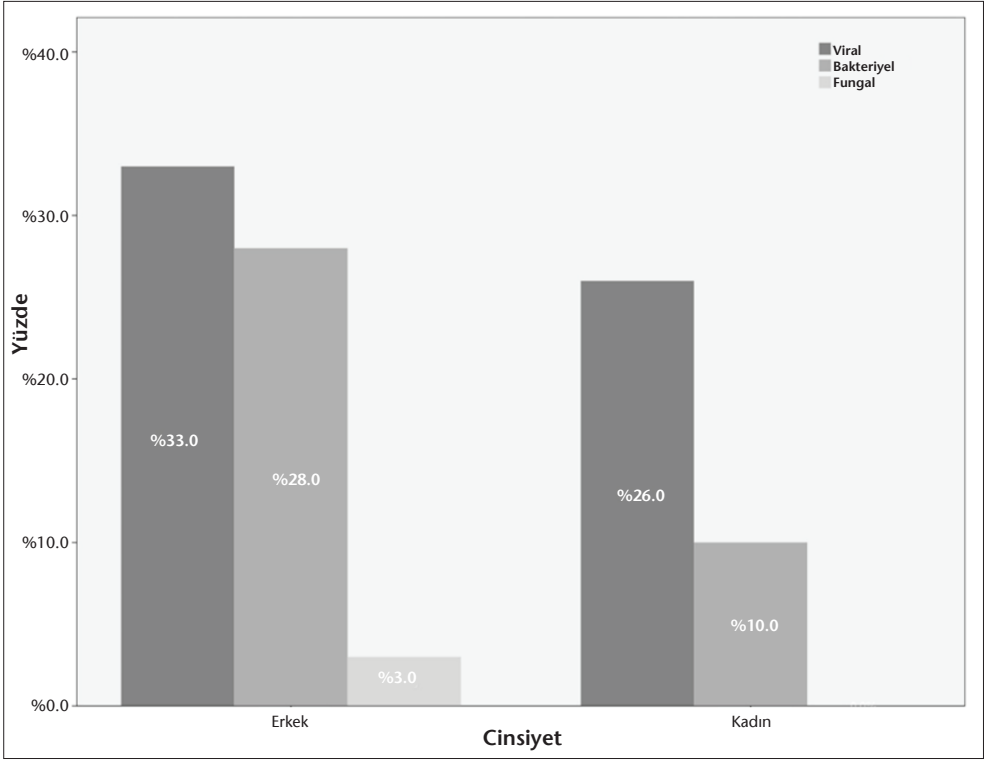
Şekil 2. Düzeltme sonrası yanlış pozitif ve klinikle ilişkili olmayan sonuçlar dışlandığında her bir etkenin dağılımı.

Hastadan BOS örneği alınmasıyla testin sonuçlanması arasında geçen ortalama süre 4.2 saat (260 dakika) [standart sapma (SD)= 79.39 dakika] olup, örneğin laboratuvara kabulünden sonra tanıya kadar geçen süre ortalama 3.2 saat (200 dakika) (SD= 53.91 dakika) olarak hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

MSS enfeksiyonları için hızlı tanı testleri önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu çalışma, Haziran 2018 ile Ağustos 2022 arasında toplanan 1588 hastanın BOS örneklerinden elde edilen FA-ME panel sonuçlarını geleneksel test sonuçlarıyla birlikte değerlendirmiştir. Genel pozitiflik oranı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur ve bu oran önceki literatürle uyumludur⁸⁻¹³. En sık tespit edilen patojenler viral olup, en yaygın viral etken HSV-1, en yaygın bakteriyel etken ise *S.pneumoniae* olmuştur.

Düzeltme yapılmış pozitif sonuçların analizi, erkek hastalarda pozitiflik oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ($p= 0.008$) göstermiştir. Yaş ve cinsiyete göre etkenlerin dağılımı incelendiğinde, bakteriyel etkenlerin erkeklerde daha fazla görüldüğü ortaya çıkmıştır. Bu durum, kadınların daha fazla immün yanıt göstermeleri nedeniyle enfeksiyonlara duyarlılığının daha az olduğunu öne süren diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir¹⁴.

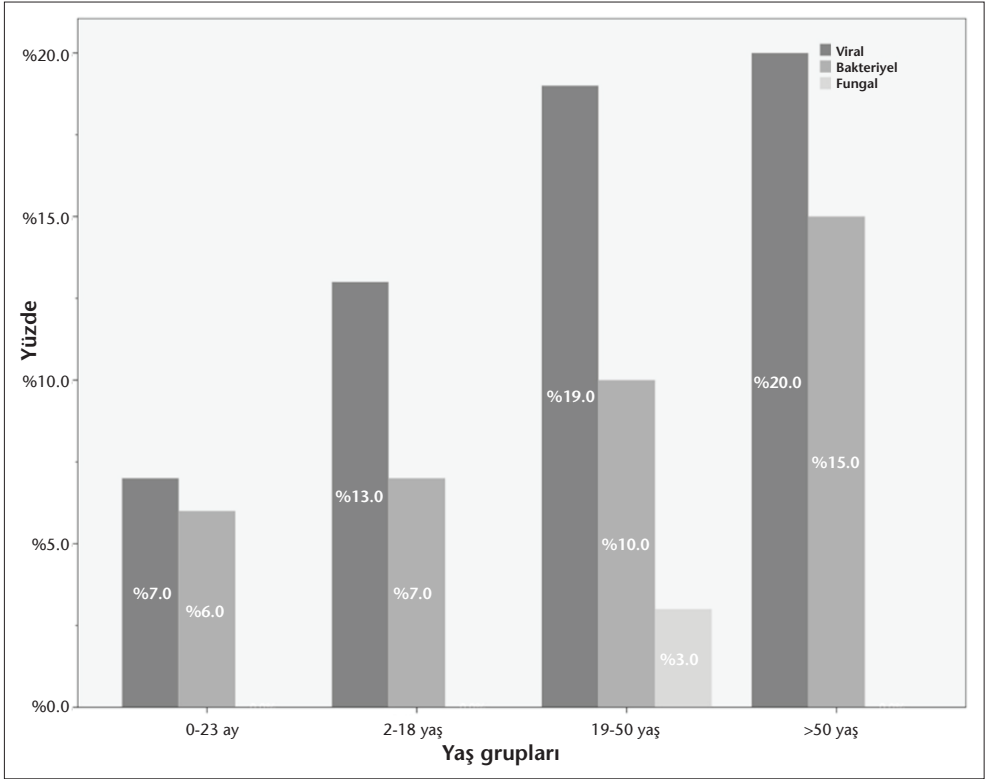


Şekil 3. Düzeltme sonrası yanlış pozitif ve klinikle ilişkili olmayan sonuçlar dışlandığında cinsiyete göre etken gruplarının dağılımı (viral, bakteriyel ve fungal).

Ayrıca birçok ülkeden elde edilen veriler, 15 yaş altındaki erkeklerde viral menenjitte daha yüksek bir insidans olduğunu bildirmektedir¹⁵.

Üç etken (HHV-6, *N.meningitidis* ve enterovirüs) aynı anda bir hastada pozitif, iki etken (HHV-6 ve enterovirüs) ise farklı bir hastada aynı anda pozitif saptanmıştır. Çoklu etkenlerin oranı tüm örneklerde %0.12, pozitif örneklerde ise %1.6'dır. Her iki hastanın da pediatrik yaş grubunda (üç yaş ve iki ay) olduğu ve sırasıyla pürülan menenjit ve aseptik menenjit tanıları olduğu saptanmıştır. *N.meningitidis* ve enterovirüs, geleneksel yöntemlerle etken olarak tanımlanmış, HHV-6 ise her iki durumda da klinik olarak anlamlı bir etken olarak değerlendirilmemiştir. Önceki çalışmalarda, çoklu etkenler %0.1-1.45 oranında ve pozitif örnekler içerisinde %1-6 oranında tespit edilmiştir^{9-11,13,16-19}. Yanı sıra alternatif yöntemlerle doğrulanamayan çoklu etkenler de bulunmaktadır^{9,14,16,19}.

Bu çalışmada, 10 (%7.8) örnek yanlış pozitif olarak değerlendirilmiş ve 17 örnekte (%13.4) klinik olarak anlamlı olmayan etkenler tespit edilmiştir. Yanlış pozitif örneklerde, viral gruptaki yedi etkenin [HSV-1 (n= 4), enterovirüs (n= 1), HHV-6 (n= 1) ve CMV (n= 1)] ve bakteriyel gruptaki üç etkenin [*S.pneumoniae* (n= 2) ve *H.influenzae* (n= 1)] pozitif FA-ME sonuçları; geleneksel yöntemler, BOS biyokimya test sonuçları ve klinik bulgularla



Şekil 4. Düzeltme sonrası yanlış pozitif ve klinikle ilişkili olmayan sonuçlar dışlandığında yaş gruplarına göre etken gruplarının dağılımı (viral, bakteriyel ve fungal).

uyumsuz bulunmuştur. Bir çalışmada, aynı örneğin tekrar test edilmesinin, zayıf klinik olasılık durumunda doğrulama için yararlı olabileceği düşünülmüştür²⁰. Aynı çalışmada, aynı örnekte panel tekrar edildiğinde, muhtemelen zayıf klinik olasılık nedeniyle, negatif (tekrarlanan) panelin klinik olasılık, kültür sonuçları, laboratuvar sonuçları ve düşük amplifikasyon verileriyle uyumlu olduğu saptanmış ve ilk pozitif sonucun saptama sınırına yakın olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, panelin klinik olarak düşük olasılıklı hastalarda kullanımı, yanlış pozitif sonuçların olasılığını istatistiksel olarak arttırmaktadır²⁰. Bakteriye gruptaki yanlış pozitif antijen sonuçları, antijenin kalıcılığı ve özellikle örneğin tedavi başlandıktan sonra alınması durumunda canlı organizmaların bulunmaması olarak değerlendirilmiştir^{9,21}. Ayrıca viral etkenlerin yanlış pozitif sonuçlarının, BOS örneğinin alınması ve işlemler sırasında olası kontaminasyon ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur^{7,9}.

Öte yandan, gereksiz HSV-1 PCR testlerini önlemek amacıyla geliştirilen Reller kriterlerine göre, ensefalit şüphesi olmayan, BOS beyaz kan hücresi sayısı > 5 mm³, BOS protein seviyesi > 50 mg/dL olan, iki yaşından küçük ve immünsupresyon öyküsü bulunan hastalarda, BOS'ta HSV-1 PCR testi yapılmamalıdır²². Bazı araştırmacılar, HSV-1 dışında diğer ensefalit etkenlerinin de göz önüne alınması için kriterleri değiştirmiştir: BOS beyaz kan

hücresi sayısı $> 4 \text{ mm}^3$, BOS protein seviyesi $> 50 \text{ mg/dL}$, yaş < 18 ve immünsupresyon öyküsü^{23,24}. Normal BOS bulgularıyla izole ensefalit yüksek immünsupresyon düzeyine sahip hastalarda görülebilir ancak normal bağışıklık sistemine sahip hastalarda, menenjit ve ensefalit genellikle yüksek BOS protein ve/veya lökositoz ile birlikte görülmektedir. Ayrıca, bu hastalarda BOS protein ve beyaz kan hücresi sayıları normal olduğunda, pozitif mikrobiyolojik test sonucu, yanlış pozitif ya da klinik olarak anlamlı olmayan bir etken olasılığını düşündürmelidir. Çalışmada yanlış pozitif olarak değerlendirilen dört HSV-1 vakasından üçü 18 yaşından büyük, nöroloji kliniğinde takip edilen, normal BOS bulguları ve bağışıklığı mevcut hastalardı ve intrakranial kanama, multipl skleroz ve baş ağrısı tanısı almışlardı. Bir hasta ise, yenidoğan ünitesinde hidrosefali ve intrakraniyal kanama nedeniyle takip edilen 36 günlük bir bebektir. Bu bebeğin BOS bulguları normaldi ve immünsupresyon öyküsü yoktu. FA-ME panel pozitifliği modifiye Reller kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildiğinde, gerçek bir MSS enfeksiyonu göstergesi olmadığı ve pahalı bir testin gereksiz olarak kullanıldığı sonucuna varılmıştır.

Klinik olarak anlamlı olmayan 17 etkenin çoğu herpes grubundan virüsler olmakla birlikte ikisi enterovirüstür. Klinik olarak anlamlı olmayan etkenler, HHV-6'nın tespit edildiği çocuk hastalarda daha fazla görülmüştür. Paneldeki herpes grubu virüsleri latent enfeksiyona neden olabilmekte ve tüm çekirdekli hücreler tarafından taşınabilmektedir. Bu nedenle bu virüslerle elde edilen pozitif sonuçlar, primer enfeksiyon nedeniyle olabileceği gibi örnekte taşınan hücrelerde (travmatik lomber ponksiyon nedeniyle BOS veya periferik kan) latent enfeksiyon veya virüs reaktivasyonu nedeniyle de olabilir^{9,25,26}. HHV-6'nın bir diğer özelliği ise insan kromozomuna entegre olabilmesidir. Böylece, çekirdekli hücrelerinde HHV-6 genomunun bir kopyasına sahip bireyler ortaya çıkmaktadır (kalıtsal kromozomal olarak entegre HHV-6: icHHV-6). Bu bireyler, insan nüfusunun yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır²⁷. FA-ME panel sonuçları sıklıkla icHHV-6 nedeniyle pozitif çıkabilmektedir^{28,29}. Kalıtsal kromozomal olarak entegre HHV-6'ya sahip bireyler, her bir çekirdekli hücre başına bir kopyaya karşılık gelen 1×10^6 - 10^7 kopya/mL olacak şekilde sürekli yüksek viral yük tespit edilerek tanımlanabilir. Bu kadar yüksek kopya değerleri, virüsün olmadığı bireylerde nadiren görülür. IciHHV-6 tespitinde saç folikülü, tırnak kazıntısı ve tam kan örnekleri kullanılabilir. Çalışmada tespit edilen dokuz HHV-6 etkeni, referans 1 ve 2 yöntemleri ile doğrulandığında, diğer multipleks viral PCR testinde (EliteIngenius) < 250 kopya/mL bulunmuştur. Ayrıca, klinik durum ve BOS parametreleri de enfeksiyonu desteklememiştir ve bu vakalar klinik olarak anlamlı olmayan HHV-6 olarak tanımlanmıştır. Panelin alt saptama sınırı oldukça düşük olup, virüsü 250 kopya/mL'nin altında tespit edebilmesi testin bir avantajı olarak değerlendirilmektedir. Panel sonuçlarını yorumlarken HHV-6 sonuçları; hastanın yaşı, semptomları, immünsupresyon durumu, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleme sonuçlarıyla birlikte dikkatle değerlendirilmelidir^{7,9,28,30}.

Negatif olarak tespit edilen 1488 örnek değerlendirildiğinde, 27 olguda, panelde bulunan mikroorganizmalar dışında konvansiyonel yöntemlerle menenjit/ensefalit etkenleri olarak belirlenen mikroorganizmalar tespit edilmiştir [*M.tuberculosis* (n= 11) ve klinik olarak anlamlı olmayan *M.tuberculosis* (n= 1), *Acinetobacter* spp. (n= 5), *Klebsiella*

spp. (n= 2), *S.aureus* (n= 2), *E.coli* (n= 1), *Enterococcus* spp. (n= 1), *Nocardia* spp. (n= 1), *B.burgdorferi* (n= 1) ve *Candida* spp. (n= 2)]. Ayrıca, yanlış negatif değerlendirilen bir *C.neoformans* etkeni saptanmıştır. Bu olguda, hasta primer immün yetmezlik tanısı almış ve FA-ME paneli negatif saptanmış, ancak BOS ve kanda kriptokok antijeni (Dynamiker Biotechnology Co. Ltd. Tianjin) pozitif bulunmuştur. *C.neoformans/C.gattii* yanlış negatif panel sonuçları, düşük etken yükü olan hastalarda ve/veya antifungal tedavi alan hastalarda görülebilmektedir^{7,9,25,31}. Yayınlar, *C.neoformans/C.gattii* menenjit/ensefaliti şüphesi olan hastalarda FA-ME panelinin, kriptokok antijen testi ve kültür yerine tercih edilmemesi gerektiğini belirtmektedir^{7,25,31}. Negatif panel sonucu, MSS enfeksiyonunu dışlamamalı ve hastanın klinik bulguları, gerekli konvansiyonel testler ve radyolojik görüntüleme ile birlikte değerlendirilmelidir.

Kliniklere göre pozitiflik incelendiğinde, nöroloji kliniği en yüksek sayıda örnek (n= 728) göndermiş ve 28 pozitif örnek saptanmıştır ancak yanlış pozitif ve klinik olarak anlamlı olmayan sonuçlar dışlandığında, düzeltme sonrası pozitif sonuç sayısı 14'e düşmüş ve pozitiflik oranı %1.9 olmuştur. Nöroloji kliniğinden gelen örnekler dışlandığında kalan 832 örnekte pozitiflik oranı %10.3 olmuştur. Bu çalışmada, Reller kriterleri göz önünde bulundurulduğunda, nöroloji bölümünden gelen hasta örneklerine MSS enfeksiyonunu dışlamak amacıyla testin gereksiz yere uygulandığı sonucuna varılmıştır; çünkü test klinik bulgular olmaksızın istenmiştir. Bu durum maliyet açısından etkin değildir. Hastanemizde 2022'den bu yana nöroloji kliniğinin FA-ME testini yalnızca enfeksiyon hastalıkları uzmanının görüşü doğrultusunda isteyebilmesi sağlandığı için yanlış pozitif ve klinik olarak anlamlı olmayan sonuçlarda bir azalma olmuştur. Böylece, pahalı bir testin gereksiz kullanımı önlenmiştir.

Öte yandan, FA-ME paneli yalnızca toplum kökenli MSS enfeksiyon etkenlerini içermektedir. Bu nedenle post-operatif veya hastane kökenli menenjitlerin tanısında kullanılamamakta ve atipik patojenleri tespit edememektedir. Her BOS örneğini rutin olarak panel ile incelemek yerine, hastanın klinik bulgularını ve semptomlarını değerlendirip paneli gerektiğinde kullanmak, tanı ve maliyet açısından etkili bir yaklaşımdır.

Çalışmada, klinik örneğin laboratuvara kabulünden sonra ortalama tanı süresi 3.2 saat olarak bulunmuştur, bu sonuç literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur^{17,18}. Konvansiyonel yöntemler dikkate alındığında, bakteriyel kültürün ortalama 2-3 günde, fungal kültürün ise ortalama bir haftada sonuçlandığı görülmektedir. Viral moleküler testler, hazırlık aşaması dahil olmak üzere ortalama 3-5 saat içinde sonuç vermektedir. Panelin, etkenin hızlı tespit edilebilmesi açısından, konvansiyonel ve diğer yöntemlere göre daha başarılı olduğu saptanmıştır.

Testin duyarlılığı %99.2, özgüllüğü %99.4, pozitif prediktif değeri %92.1 ve negatif prediktif değeri %99.9 olarak hesaplanmıştır. Tansarlı ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında⁷, literatürdeki sekiz çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, toplam duyarlılığın %60 ile %100 arasında, çoğunlukla %88 ile %94 arasında değiştiği görülmüştür. Özgüllük ise %88 ile %100 arasında bulunmuştur. Meta-analiz

çalışmasına göre hesaplanan ortalama duyarlılık %90, ortalama özgüllük ise %97 olarak belirlenmiştir. Daha güncel ve detaylı bir meta-analiz çalışmasında panelin bakterilerde, özellikle *S.pneumoniae* ve virüslerde, özellikle HSV-2 ve enterovirüsler açısından kabul edilebilir yüksek duyarlılığı ve yüksek özgüllüğü olduğu sonucuna varılmıştır³². Panelin tanısal performansının detaylı analizi için prospektif olarak kurgulanmış ve karşılaştırılacak her bir patojen için altın standart yöntemin seçilmiş olduğu, eş zamanlı olarak her bir hasta örneği için test yöntemi ve referans yöntem sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Yanlış pozitif ve yanlış negatif olarak sınıflandırılan olguların, kullanılan referans yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğüne bağlı olarak hatalı sınıflandırılmış olma ihtimali de çalışmadaki başka bir kısıtlayıcı nokta olarak göz ardı edilmemelidir. Ayrıca, bu çalışmada panelin sonuçlarının diğer yöntemlerle elde edilen sonuçlarla karşılaştırılması hedeflendiğinden, panelin klinik süreçleri nasıl yönlendirdiği ve antimikrobiyal tedavi üzerine etkisinin araştırılacağı daha kapsamlı prospektif bir çalışma planlanmaktadır.

Panel, kültür ve moleküler referans yöntemlere kıyasla, az bir miktar BOS'dan geniş ölçekte etkenleri hızlı bir şekilde tespit edebilmektedir. Ancak sonuçların hastanın klinik bulguları ve semptomları ile dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (Tarih: 23.03.2023 ve Karar No: 23-3.1T/46) onaylanmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(5): 317-28. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70048-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70048-7)
2. Cunha BA. The clinical and laboratory diagnosis of acute meningitis and acute encephalitis. *Expert Opin Med Diagn* 2013; 7(4): 343-64. <https://doi.org/10.1517/17530059.2013.804508>
3. Binnicker MJ, Espy MJ, Irish CL. Rapid and direct detection of herpes simplex virus in cerebrospinal fluid by use of a commercial real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 2014; 52(12): 4361-2. <https://doi.org/10.1128/JCM.02623-14>
4. Erdem H, Cag Y, Ozturk-Engin D, Defres S, Kaya S, Larsen L, et al. Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(6): 3084-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.05016-14>
5. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(3): 467-92. <https://doi.org/10.1128/CMR.00070-09>
6. Spanos A, Harrell FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989; 262(19): 2700-7. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430190084036>
7. 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>

8. Bärnes GK, Gudina EK, Berhane M, Abdissa A, Tesfaw G, Abebe G, et al. New molecular tools for meningitis diagnostics in Ethiopia - a necessary step towards improving antimicrobial prescription. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 684. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3589-4>
9. 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>
10. Lumley SF, Pritchard D, Dutta A, Matthews PC, Cann K. Multiplex PCR reveals high prevalence of enterovirus and HHV6 in acellular paediatric cerebrospinal fluid samples. *J Infect* 2018; 77(3): 249-57. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.05.008>
11. Naccache SN, Lustestica M, Fahit M, Mestas J, Dien Bard J. One year in the life of a rapid syndromic panel for meningitis/encephalitis: A pediatric tertiary care facility's experience. *J Clin Microbiol* 2018; 56(5): e01940-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01940-17>
12. Radmard S, Reid S, Ciryam P, Boubour A, Ho N, Zucker J, et al. Clinical utilization of the FilmArray meningitis/encephalitis (ME) multiplex polymerase chain reaction (PCR) assay. *Front Neurol* 2019; 10: 281. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00281>
13. Tarai B, Das P. FilmArray® meningitis/encephalitis (ME) panel, a rapid molecular platform for diagnosis of CNS infections in a tertiary care hospital in North India: one-and-half-year review. *Neurol Sci* 2019; 40(1): 81-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3584-y>
14. Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: From genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(6): 627-38. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00027-0)
15. Peer V, Schwartz N, Green MS. Consistent, excess viral meningitis incidence rates in young males: A multi-country, multi-year, meta-analysis of national data. The importance of sex as a biological variable. *EClinicalMedicine* 2019; 15: 62-71. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.08.006>
16. 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. <https://doi.org/10.1128/JCM.01927-17>
17. Blaschke AJ, Holmberg KM, Daly JA, Leber AL, Bard JD, Korgenski EK, et al. Retrospective evaluation of infants aged 1 to 60 days with residual cerebrospinal fluid (CSF) tested using the FilmArray meningitis/encephalitis (ME) panel. *J Clin Microbiol* 2018; 56(7): e00277-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00277-18>
18. Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, Dominguez SR. Potential clinical impact of the film array meningitis encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 86(1): 118-20. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.020>
19. Boudet A, Pantel A, Carles MJ, Bode H, Charachon S, Enault C, et al. A review of a 13-month period of FilmArray meningitis/encephalitis panel implementation as a first-line diagnosis tool at a university hospital. *PLoS One* 2019; 14(10): e0223887. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223887>
20. 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>
21. Lu H, Zhou Y, Yin Y, Pan X, Weng X. Cryptococcal antigen test revisited: significance for cryptococcal meningitis therapy monitoring in a tertiary Chinese hospital. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6): 2989-90. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.6.2989-2990.2005>
22. Ngo Nsoga MT, Pérez-Rodríguez FJ, Mamin A, L'Huillier AG, Cherkaoui A, Kaiser L, et al. Rational use of microbiological tests in the diagnosis of central nervous system infections using restrictive criteria: A retrospective study. *Microbiol Spectr* 2023; 11(2): e0317922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03179-22>
23. Albert E, Alberola J, Bosque M, Camarena JJ, Clari MA, Marquez MV, et al. Missing cases of herpes simplex virus (HSV) infection of the central nervous system when the Reller criteria are applied for HSV PCR testing: A multicenter study. *J Clin Microbiol* 2019; 57(2): e01719-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01719-18>
24. López Roa P, Alonso R, de Egea V, Usabillaga R, Muñoz P, Bouza E. PCR for detection of herpes simplex virus in cerebrospinal fluid: Alternative acceptance criteria for diagnostic workup. *J Clin Microbiol* 2013; 51(9): 2880-3. <https://doi.org/10.1128/JCM.00950-13>

25. Hanson KE. The first fully automated molecular diagnostic panel for meningitis and encephalitis: How well does it perform, and when should it be used? *J Clin Microbiol* 2016; 54(9): 2222-4. <https://doi.org/10.1128/JCM.01255-16>
26. Ericsson AC, Brink M, Studahl M, Bengner M. Reactivation of herpes simplex type 1 in pneumococcal meningitis. *J Clin Virol* 2015; 66: 100-2. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.03.014>
27. Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res* 2020; 176: 104720. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104720>
28. Green DA, Pereira M, Miko B, Radmard S, Whittier S, Thakur K. Clinical significance of human herpesvirus 6 positivity on the FilmArray meningitis/encephalitis panel. *Clin Infect Dis* 2018; 67(7): 1125-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy288>
29. Piccirilli G, Chierighin A, Gabrielli L, Giannella M, Squarzone D, Turello G, et al. Infectious meningitis/encephalitis: Evaluation of a rapid and fully automated multiplex PCR in the microbiological diagnostic workup. *New Microbiol* 2018; 41(2): 118-25.
30. Sorek N, Ashkenazi S, Livni G, Ben-Zvi H. Cytomegalovirus simultaneous detection in the FilmArray meningitis/encephalitis panel and its clinical relevance. *IDCases* 2019; 17: e00516. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00516>
31. O'Halloran JA, Franklin A, Lainhart W, Burnham CA, Powderly W, Dubberke E. Pitfalls associated with the use of molecular diagnostic panels in the diagnosis of cryptococcal meningitis. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(4): ofx242. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx242>
32. Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortua-Munoz S, Jimenes-Villegas MJ, Serrano-Tabares 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>



Bu eser CC BY-NC Atf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.

©Telif Hakkı 2025 Mikrobiyoloji Bülteni'ne aittir. Makale metnine www.mikrobiyolbul.org web sayfasından ulaşılabilir.