



Pediyatrik Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Menenjit Ensefalit Paneliyle Değerlendirilmesi

Evaluation of Pediatric Central Nervous System Infections with Meningitis Encephalitis Panel

Merve İşeri Nepesov¹(iD), Yalçın Kara²(iD), Mahmut Can Kızıl²(iD), Gürkan Bozan³(iD), Eylem Kırıl³(iD), Tercan Us⁴(iD), Ömer Kılıç²(iD), Ener Çağrı Dinleyici³(iD)

¹ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Makale atfı: İşeri Nepesov M, Kara Y, Kızıl MC, Bozan G, Kırıl E, Us T ve ark. Pediyatrik santral sinir sistemi enfeksiyonlarının menenjit ensefalit paneliyle değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2024;18(2):67-71.

Öz

Giriş: Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları hızlı ilerlemesi ve mortaliteye ya da ciddi kalıcı sekellere yol açması nedeniyle hızlı tanı gerektirir. Bu çalışmada SSS enfeksiyonu şüphesi nedeniyle FilmArray Menenjit Ensefalit Paneli (MEP) ile değerlendirilen pediyatrik hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde SSS enfeksiyonu şüphesiyle takip edilen ve BioFire®, FilmArray®, MEP (bioMérieux, Utah, ABD) ile beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi yapılan 230 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: SSS enfeksiyonu tanısı ile takip edilen 115 pediyatrik olgunun yaş ortancası 42 ay (1-192) olup, 65 (%56)'i erkekti. MEP ile, 23 vakada viral ajanlar insan herpes virüs-6 (HHV-6), enterovirüs, varisella zoster virüs, sitomegalovirüs ve altı vakada bakteriyel ajanlar *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae* saptandı. MEP ile etken saptanamayan beş olguda (beşi panel dışı ajan) BOS kültüründe üreme tespit edildi. İki olguda hem MEP hem de BOS kültüründe aynı etkenler (*S. pneumoniae* ve *S. agalactiae*) tespit edildi.

Sonuç: Çocuklarda SSS enfeksiyonlarında en sık görülen etiyolojik ajanlar, başta HHV-6 ve enterovirüsler olmak üzere viral ajanlar olup, bunu *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* gibi bakteriyel ajanlar takip etmektedir. Menenjit ensefalit panelleri gibi moleküler testler, birçok faktörün aynı

Abstract

Objective: Central nervous system (CNS) infections require establishment of urgent diagnosis due to rapid progression leading to mortality or severe permanent sequelae. This study aimed to investigate the clinical and epidemiological characteristics of pediatric patients evaluated with FilmArray®, Meningitis Encephalitis Panel (MEP) applied due to suspicion of CNS infection.

Material and Methods: A total of 230 pediatric patients who were followed up for suspected CNS infection at the Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty and whose cerebrospinal fluid (CSF) samples were analyzed using BioFire Diagnostics®, FilmArray®, MEP (bioMérieux, Utah, USA) between January 2018 and December 2021 were included in the study. Epidemiological, clinical, and laboratory findings of the patients were retrospectively evaluated.

Results: The median age of 115 pediatric patients with CNS infection was 42 (range 1-192) months and 65 (56%) were male. MEP revealed viral agents human herpes virus-6 (HHV-6), enterovirus, varicella zoster virus, cytomegalovirus in 23 and bacterial agents *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae* in six cases. Pathogenic agents was identified in the conventional CSF culture of five cases in which no causative agent was detected by MEP (five of them were non-panel agents). In two cases, the same pathogenic agents (*S. pneumoniae* and *S. agalactiae*) were detected with both MEP and CSF culture.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Merve İşeri Nepesov

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

E-mail: iserimerve@yahoo.com

Geliş Tarihi: 29.09.2023

Kabul Tarihi: 13.11.2023

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 26.06.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

anda taranması, viral ve bakteriyel etkenlerin bir arada değerlendirilmesi, hızlı tanı verilmesi gibi avantajlara sahiptir. Santral sinir sistemi enfeksiyonunun tanısında kültür ve mikroskopik testler gibi konvansiyonel yöntemler, menenjit ensefalit paneli gibi moleküler testlerle birlikte kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklar, moleküler tanı, santral sinir sistemi enfeksiyonu

Giriş

Menenjit, ensefalit ve meningoensefalit gibi santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, çocukluk çağında yüksek mortalite ve morbiditeye sahip önde gelen enfeksiyon hastalıkları arasındadır (1). Etiyolojisinde virüsler, bakteriler ve nadiren parazitler ve mantarlar rol oynamaktadır. En yaygın bakteriyel etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* tip b iken, yaygın viral etkenler enterovirüsler, herpes simpleks virüsleri, varisella zoster virüsü ve kabakulak virüsüdür (2,3). Enfeksiyonun hızlı ilerleme potansiyeli, kalıcı nörolojik hasar ve ciddi komplikasyon riski nedeniyle erken tanı ve tedavi hayati önem taşımaktadır. SSS enfeksiyonlarının tanısında beyin omurilik sıvısının (BOS) mikroskopik incelemesi, biyokimyasal testler ve spesifik mikrobiyolojik tanı testleri kullanılmaktadır (4). Spesifik mikrobiyolojik testler arasında BOS kültürü, seroloji, nükleik asit amplifikasyon testleri ile antikor ve antijen saptama testleri yer almaktadır. Son zamanlarda BOS'ta multipleks polimeraz zincir reaksiyon (PZR) menenjit ensefalit paneli (MEP) gibi nükleik asit amplifikasyon testleri, hızlı sonuç alma, tek bir örnekle bakteri, virüs, mantar ve parazitleri tarama ve antimikrobiyal tedaviden daha az etkilenme gibi avantajları nedeniyle artan sıklıkta kullanılmaktadır (5,6). Bu çalışmada, MEP ile değerlendirilen SSS enfeksiyonu şüphesi olan çocuk hastaların klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında SSS enfeksiyonu şüphesiyle takip edilen ve Ocak 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında BioFire®, FilmArray®, MEP (bioMérieux, Utah, ABD) ile BOS analizi yapılan toplam 230 çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiştir. MEP kullanılarak *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, sitomegalovirüs (CMV), enterovirüs (EV), herpes simpleks virüs tip I (HSV-1), herpes simpleks virüs tip II (HSV-2), insan herpesvirüs 6 (HHV-6), insan parechovirüs (HPEV), varisella zoster virüs (VZV) ve *Cryptococcus neoformans* tespit edilmiştir. Hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Conclusion: The most common etiological agents in CNS infections in children are viral agents, primarily HHV-6 and enteroviruses, followed by bacterial agents such as *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. Molecular tests such as MEP are important for the establishment of the diagnosis of central nervous system infections and they can be used together with culture and microscopic tests due to their advantages such as screening many factors at once, identifying both viral and bacterial agents, and yielding rapid results.

Keywords: Children, molecular diagnostics, central nervous system infections

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayından sonra başlatılmıştır (Tarih: 30.03.2022, Sayı: 21).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 28.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılmıştır. Sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım değerlendirildikten sonra, parametreler sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. P değerleri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısıyla 230 vakadan BOS örneği alındı. BOS mikroskopisi, biyokimya, kültür ve MEP sonuçlarına göre 115 hastaya SSS enfeksiyonu tanısı konuldu. Yaş ortancası 42 ay (dağılım= 1-192 ay) olan çalışma popülasyonu, SSS enfeksiyonu ile takip edilen 65 (%56) erkek ve 50 (%44) kız çocuk hastadan oluşmaktaydı. En sık görülen semptomlar ateş, iştahsızlık, halsizlik, bilinç değişikliği, baş ağrısı ve kusma idi. En sık görülen fizik muayene bulguları azalan sıklık sırasına göre ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulgusu ve fontanel kabarıklığıydı (Tablo 1). Ventriküloperitoneal şant 16 olguda (%13), koklear implant iki olguda (%1.7) ve kafa travması öyküsü iki olguda (%1.7) mevcuttu. BOS bulgularına göre 38 olguda (%33) pleositoz, 29 olguda (%25) nispeten artmış nötrofil yüzdesi, 20 olguda (%17) azalmış glukoz seviyesi ve 57 olguda (%49) yüksek protein seviyesi tespit edilmiştir. BOS kültüründe iki olguda *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Pseudomonas aeruginosa* birer olguda saptandı. MEP 23 vakada viral patojenleri (HHV-6, EV, VZV, CMV) ve altı vakada bakteriyel patojenleri (dördünde *S. pneumoniae*, birinde *H. influenzae*, birinde *S. agalactiae*) saptandı (Tablo 2). BOS kültüründe patojen saptanmayan 27 vakanın 23'ünde MEP ile viral bir etken, dördünde ise bakteriyel bir patojen (üçünde *S. pneumoniae*, birinde *H. influenzae*) saptandı. MEP ile etken saptanmayan beş vakada (beş panel dışı etken) konvansiyonel

Tablo 1. Hastaların klinik ve epidemiyolojik özellikleri

	n= 115
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	65 (%56)
Kız	50 (%44)
Ortanca Yaş (Aralık), Ay	42 (1-192)
Semptomlar, n (%)	
Ateş	79 (%69)
İştahsızlık	56 (%49)
Bilinç Değişikliği	41 (%35)
Halsizlik	48 (%42)
Nöbet	21 (%19)
Kusma	29 (%26)
Baş Ağrısı	19 (%16)
Fizik Muayene Bulguları	
Ense Sertliği	15 (%13)
Kernig/Brudzinski Bulgusu	9 (%8)
Fontanel Kabarıklığı	7 (%6)
Laboratuvar Bulguları	
CRP Yüksekliği	67 (%58)
Lökositoz	59 (%51)
Nötrofili	36 (%31)
Lenfopeni	22 (%19)
Tedavi	
Antibiyoterapi	93 (%81)
Asiklovir	8 (%7)
Gansiklovir	1 (%0.8)

CRP: C-reaktif protein.

BOS kültüründe patojen mikroorganizma saptandı. İki vakada aynı patojen mikroorganizmalar (*S. pneumoniae* ve *S. agalactiae*) hem MEP hem de BOS kültüründe tespit edildi. Vakaların %32'si yoğun bakım ünitesinde takip edilirken, hastanede kalış süresi ortancası 14 (1-120) gün olarak saptandı. En sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar seftriakson/sefotaksim, vankomisin ve asiklovir idi. Sekiz vakada başlanan ampirik antibiyoterapi MEP ile viral bir etken saptanması sonucu kesildi. Beş olguda hidrosefali ve subdural efüzyon komplikasyonları gelişti. Hiçbir hasta SSS enfeksiyonu nedeniyle ölmedi.

Tartışma

Prnökok ve *H. influenza* tip b aşularının dünya çapında kullanılmasıyla birlikte, SSS enfeksiyonuna neden olan etkenlerin prevalansında değişiklikler meydana gelmiştir (2,3). Hasbun ve arkadaşları çocuklarda SSS enfeksiyonuna en sık neden olan bakteriyel etkenlerin enterovirüsler olduğunu (%54), ancak tüm olguların sadece %13'ünde bakteriyel etken saptandığını bildirmişlerdir (7). Ülkemizde çocuklarda akut menenjit ve ensefalitin viral etiyojisini saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda, Törün ve arkadaşları SSS enfeksiyonlarına en sık neden olan viral etkenleri EV (%25), adenovirüs (%22.9) ve HHV-6 (%22.9) olarak belirlerken, Akkaya ve arkadaşları EV (%29.5), adenovirüs (%22.7) ve HSV tip I (%22.7) olarak bildirmişlerdir (8,9). Ceyhan ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli çalışmalarda, 2005-2012 ve 2015-2018 yılları arasında ülkemizde çocuklarda SSS enfeksiyonlarına en sık

Tablo 2. Hastaların beyin omurilik sıvısı özellikleri

	n= 115
Pleositoz, n (%)	38 (%33)
Düşük BOS Glikoz Seviyesi, n (%)	20 (%17)
Yüksek BOS Protein Seviyesi, n (%)	57 (%49)
Beyin Omurilik Sıvısı Kültüründe Tespit Edilen Patojen Mikroorganizmalar	7 (%6)
MEP ile Tanımlanan Patojenler	
<i>S. pneumoniae</i>	1 (%0.8)
<i>S. agalactiae</i>	1 (%0.8)
MEP ile Tanımlanamayan Patojenler	
<i>P. aeruginosa</i>	1 (%0.8)
<i>S. epidermidis</i>	2 (%1.7)
<i>E. faecium</i>	1 (%0.8)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (%0.8)
MEP ile Tespit Edilen Patojen Mikroorganizmalar	29 (%25)
İnsan Herpes Virüsü-6	10 (%8)
Enterovirüs	8 (%7)
<i>S. pneumoniae</i>	4 (%3.4)
Varisella zoster virüsü	3 (%2.6)
Sitomegalovirüs	2 (%1.7)
<i>H. influenzae</i> tip b	1 (%0.8)
<i>S. agalactiae</i>	1 (%0.8)

BOS: Beyin omurilik sıvısı, MEP: Menenjit ensefalit paneli.

neden olan bakteriyel etkenlerin *N. meningitidis* (%54.8), *S. pneumoniae* (%29.6) ve *H. influenzae* tip b (%15.6) olduğu bildirilmiştir (3,10). Çalışmamızda MEP ile en sık saptanan viral etkenler HHV-6 (%8) ve EV (%6) olup literatür verileri ile uyumludur.

SSS enfeksiyonu tanısında BOS kültürü, mikroskopik inceleme, Gram boyama ve BOS biyokimyasal inceleme gibi patojen mikroorganizmaların tanımlanmasında kullanılan geleneksel yöntemlerle MEP gibi moleküler testleri karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Waldrop ve arkadaşları SSS enfeksiyonu şüphesi olan 1.625 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, MEP kullanarak toplam 119 vakada viral (n= 88; %74), bakteriyel (n= 27; %23) ve fungal (n= 4; %3) etkenleri içeren patojen mikroorganizmaları tanımladıklarını bildirmişlerdir. MEP ile tanımlanan bu 27 vakanın sadece dokuzunun BOS kültüründe bakteriyel bir etken üremesi gözlemlediklerini belirtmişlerdir (11). Benzer şekilde, Ekambaram ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, BOS örneklerinde bir etkenin tanımlanmasına dayalı olarak SSS enfeksiyonu ön tanısı olan 355 çocuktan 53'ünde MEP kullanılarak bakteriyel etkenler tanımlanmıştır. Bunlar arasında sadece 22 vakanın BOS kültür ortamında bakteriyel üreme tespit edilmiş, 29 vakada ise MEP herhangi bir etkenin varlığını ortaya koyamamıştır. Yine aynı çalışmada, MEP ile etken saptanmayan 19 olgunun BOS kültüründe *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *Pseudomonas* gibi panel dışı etkenler saptanmıştır (12). Öte yandan Messacar ve arkadaşları MEP ile incelenen toplam 805 BOS örneğinin 102 (%13)'sinde etken tespit etmiş, 20 (%2) BOS örneğinde bakteriyel etken tanımlamıştır. Bu 20 vakanın beşinde BOS kültüründe herhangi bir bakteri tespit edilmemiş ve araştırmacılar sadece dört vakada Gram boyama ile etkeni belirleyebilmişlerdir. MEP ile iki vakada herhangi bir patojenik ajan tespit edilemezken, BOS kültüründe panel dışı (*S. aureus*) etken saptanmıştır (13).

Çalışmamızda, Messacar ve arkadaşları tarafından bildirilen çalışma verilerine benzer şekilde, 230 vakanın 29'unda MEP ile etken tespit edilmiştir ve tespit oranı %12.6'dır. Yine literatürle uyumlu olarak, 29 vakanın 23'ünde (%79) viral etkenler ve altısında (%21) bakteriyel etkenler tespit edilmiştir. Çalışmamızda, önceki çalışmalarda olduğu gibi, MEP ile bakteriyel etken tespit edilen altı vakanın sadece ikisinde BOS kültüründe bakteriyel etken tespit edilmiştir. MEP ile etken tespit edilemeyen beş vakanın BOS kültüründe panel dışı patojen bakteri üremesi olmuştur. Bu durum, MEP gibi moleküler yöntemlerin, BOS kültürüne kıyasla patojen mikroorganizmaları saptamadaki yüksek hassasiyetine rağmen *S. epidermidis*, *P. aereginosa* ve enterokoklar gibi panel dışı etkenleri saptamada yetersiz kaldığını göstermektedir.

MEP viral patojenlerin tespitinde çok faydalı bir yöntem olmasına rağmen, özellikle aktif bir enfeksiyona neden olmandan uzun süre hücrelerde kalabilen HHV-6, CMV ve VZV gibi virüsler için latent ve aktif enfeksiyonu veya viral kromozomal

entegrasyonu ayırt etmede başarılı değildir (8,14,15). MEP ile iki olguda CMV, üç olguda VZV ve 10 olguda HHV-6 saptanmasına rağmen, klinik ve radyolojik bulguları SSS enfeksiyonu ile uyumlu olan iki olgu asiklovir ve bir olgu gansiklovirle tedavi edilmiştir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlamaları olgu sayısının az olması, retrospektif çalışma tasarımı, viral ajanlar için hem hücre kültürlerinin hem de doğrulayıcı ajan spesifik PCR testlerinin yapılamamasıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, çocuklarda SSS enfeksiyonlarında en yaygın etiyojik ajanlar, başta HHV-6 ve enterovirüsler olmak üzere viral ajanlardır ve bunları *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* gibi bakteriyel ajanlar takip etmektedir. MEP gibi moleküler testler, SSS enfeksiyonlarının tanısı için önemlidir ve birçok etkeni aynı anda taraması, hem viral hem de bakteriyel etkenleri değerlendirmesi ve hızlı sonuç vermesi gibi avantajları nedeniyle kültür ve mikroskopik testlerle birlikte kullanılmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 21, Tarih: 30.03.2022).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Tüm yazarlar; Tasarım - MİN, YK, MCK, ÖK, EÇD; Denetleme - TU, GB, EK, ÖK, EÇD; Kaynaklar - MİN, EÇD, ÖK, YK, MCK; Veri toplanması ve/veya işlemesi - MİN, YK, TU, ÖK, EÇD; Analiz ve/veya yorum - MİN, YK, ÖK, EÇD, TU; Literatür taraması - MİN, TU, MCK, ÖK, EÇD; Yazıyı yazan - MİN, YK, MK, EÇD; Eleştirel inceleme- ÖK, EÇD, TU, GB, EK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Prober CG, Srinivas NS, Mathew R. Central Nervous System Infections. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (eds). Nelson Textbook Of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:2936-48.
2. Feigin RD, Curter WB. Bacterial Meningitis Beyond The Neonatal Period. Feigin RD, Cherry JD, Harrison RE, Kaplan SL (eds). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 2009. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4044-6.50042-X>
3. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Tanir Basaranoglu S, Guler N, Sali E, Keser Emiroğlu M, et al. Multicenter hospital-based prospective surveillance study of bacterial agents causing meningitis and seroprevalence of different serogroups of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b, and *Streptococcus pneumoniae* during 2015 to 2018 in Turkey. *mSphere* 2020;5:e00060-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00060-20>
4. 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>

5. Houlihan CF, Bharucha T, Breuer J. Advances in molecular diagnostic testing for central nervous system infections. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32(3):244-50. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000548>
6. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2018;31(1):1-28. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-17>
7. Hasbun R, Wootton SH, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, Chung J, Duff S, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in infants and children in the United States, 2011-2014. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(1):37-41. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002081>
8. Törün SH, Kaba Ö, Yakut N, Kadayıfçı EK, Kara M, Yanartaş MS, et al. Multicenter prospective surveillance study of viral agents causing meningoenkephalitis. *Sci Rep* 2021;11(1):7216. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86687-0>
9. Akkaya O, Güvenç Hİ, Güzelant A, Kaya M, Yüksekaya Ş, Opuş A, et al. Investigation of the causative agents of meningitis by real-time PCR method. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2017;47(3):131-7. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2017.131>
10. Ceyhan M, Gürler N, Ozsurekci Y, Keser M, Aycan AE, Gurbuz V, et al. Meningitis caused by *Nesisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* during 2005-2012 in Turkey. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2706-12. <https://doi.org/10.4161/hv.29678>
11. Waldrop G, Zucker J, Boubour A, Radmard S, Green DA, Thakur KT. Clinical significance of positive results of the BioFire cerebrospinal fluid film array meningitis/encephalitis panel at tertiary medical center in the United States. *Arch Pathol Lab Med* 2022;146(2):194200. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0380-OA>
12. Ekambaram M, Nabower A, Rajbhandari P, Eisenberg J, Goodrich N, Ampofo K, et al. Evaluation of discordant results between film array meningitis/encephalitis panel and conventional testing in pediatric patients: A multisite retrospective cohort study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2022;11(4):134-41. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab126>
13. Messacar K, Palmer C, Gregoire L, Elliott A, Ackley E, Perrailon MC, et al. Clinical and financial impact of a diagnostic stewardship program for children with suspected central nervous system infection. *J Pediatr* 2022;244:161-8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.02.002>
14. Clark DA. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(4):333-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.022>
15. Feyzioğlu B, Yavru S, Özdemir M. Laboratory diagnosis of pediatric herpesvirus infections of the central nervous system by a multiplex polymerase chain reaction assay and intrathecal antibodies. *J Pediatr Infect Dis* 2018;13(3):178-84. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639616>