

Aseptik Meninjitli Çocuklarda Viral Etyoloji

Dr. Fügen YARKIN¹, Dr. Salih HAZAR¹, Dr. Emine KOCABAŞ², Dr. Akif KÜÇÜKCAN¹, Dr. Erol AKAN¹.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı¹, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı², Balcalı/ADANA.

ÖZET: Aseptik meninjit ön tanılı çocuklarda viral etyolojiyi araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada 48 çocuğun serumu ile BOS örneklerinde HSV tip 1, HSV tip 2, EBV, VZV, CMV, adenovirus ve kızamık virusuna karşı oluşan IgM tipi antikorlar ELISA testi, coxsackie B virus (tip1-6)'a karşı oluşan IgM antikorları IFA testi ile araştırıldı. Aseptik meninjitli çocukların %24.9'unda HSV tip 2, %20.7'sinde coxsackie B virus, %14.6'sında EBV, %10.4'ünde kızamık virusu, %6.3'ünde adenovirus, %6.3'ünde HSV tip 1, %4.2'sinde VZV ve %4.2'sinde CMV etyolojik ajan olarak tespit edildi. Çocuklara ait serum ve BOS örneklerinin 20(%41.6)sinde, yalnız serum örneklerinin 16(%33.4)'sı ve BOS örneklerinin 8(%16.6)'inde spesifik antiviral IgM türü antikorlar bulundu. Sonuç olarak, aseptik meninjitli toplam 48 çocuktan 44(%91.6)'ünde virus enfeksiyonu tespit edilirken, enfeksiyonun lokalizasyonunu göstermesi bakımından aseptik meninjitlerin hızlı tanısında virüslerle karşı IgM antikorlarının varlığı yönünden BOS örneklerinin değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Aseptik meninjit, virus

GİRİŞ

Aseptik meninjitler çocukluk çağında yaygın görülmekte olup etyolojiden çoğunlukla virüsler sorumludur^{1,15}. Aseptik meninjitlerin %50-80'inde enterovirüsler etken olarak bildirilmektedir. Diğer virüsler arasında herpes simplex virus (HSV), Epstein-Barr virus (EBV), kızamık virusu, varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), kabakulak virusu, adenovirus ve rubella virusu gibi virüsler yer almaktadır^{4,5,8,14}. Virus meninjitleri genellikle hafif seyirli ve prognozu iyi olmakla birlikte bazı vak'alar geçici ve kalıcı nörolojik sekeller bırakabilir veya ölümlü sonuçlanabilir. Özellikle bağışıklık sisteminin yetersiz olduğu neonatal peryotta komplikasyon riski çok yüksektir. Bu sebeple virus meninjitleri şüphelenilen vak'alarda çabuk tanı, doğru tedavinin erken başlatılması, gereksiz yere antibiyotik kullanımının önlenmesi, hastaların hastanede yatış süresinin

kısaltılması yönünden son derece önem taşımaktadır^{1,12,16,19}.

Bu çalışmada aseptik meninjit ön tanılı 48 çocuğun serum ve BOS örneklerinde, etyolojik etken olarak virüsleri araştırmak amacıyla HSV tip 1, HSV tip 2, EBV, VZV, CMV, adenovirus, coxsackie B virus (tip1-6) ve kızamık virusuna karşı oluşan IgM tipi antikorlar arandı.

MATERYAL ve METOD

Klinik belirtiler ve BOS'nın kimyasal analizine göre aseptik meninjit tanısı konan çocukların serum ve BOS örneklerinde HSV tip 1, HSV tip 2, EBV, VZV, CMV, adenovirus (Virotech) ve kızamık virusuna (Gull) karşı oluşan spesifik IgM tipi antikorlar ticari enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri, coxsackie B virus tip1-6'ya karşı oluşan IgM antikorları ise ticari indirekt

floresan antikor (IFA) testi (BİOS GmbH Labordiagnostik) ile araştırıldı. Anti-viral IgM pozitif bulunan örnekler yalancı pozitifliğin varlığının tespiti için romatoid faktör yönünden lateks aglütinasyon testi (Difco) ile incelendi.

BOS örneklerinden ayrıca bakteriyolojik kültür yapıldı. BOS örnekleri +4°C'de 10.000g.' de 15 dakika santrifüj edilip dip kısımdan yayma preparat hazırlandı, ayrıca kanlı agar, çikolata agar ve Endo agar besiyerlerine ekim yapıldı. Ekim yapılan

besiyerleri %10 CO₂'li ortamda 37°C'de 72 saat inkübe edildi. Yayma preparat Gram boyası ve metilen mavisi ile boyanarak incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan çocukların 21 (%43.8)'i kız, 27 (%56.2)'si erkek idi. Çocukların %18.8'i 0-6 ay, %31.2'si 7-12 ay, %18.8'i 2-4 yaş, %10.4'ü 5-7 yaş, %10.4'ü 8-10 yaş ve % 10.4'ü 11-12 yaş grubunda yer almaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1 : Aseptik meninjitli çocukların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Cinsiyet	Yaş grupları						Toplam
	0-6 ay	7-12 ay	2-4 yaş	5-7 yaş	8-10 yaş	11-12 yaş	
	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	sayı %	sayı %	Sayı %
Kız	4 8.4	5 10.4	4 8.4	2 4.2	3 6.2	3 6.2	21 43.8
Erkek	5 10.4	9 20.8	5 10.4	3 6.2	2 4.2	2 4.2	27 56.2
Toplam	9 18.8	14 31.2	9 18.8	5 10.4	5 10.4	5 10.4	48 100

Meninjitli çocukların serum örneklerinin 36(%75)'sı ile BOS örneklerinin 28(%58.2)'inde virüslara karşı IgM türü antikorlar tespit edildi. Aseptik meninjitli çocukların hem serum hem de BOS örneklerinin 5(%10.4)'inde HSV tip 2 IgM, 4(%8.3)'ünde coxsackie B virus IgM, 4(%8.3)'ünde EBV IgM, 3(%6.2)'ünde kızamık virüsü IgM, 2(%4.2)'sinde adenovirus IgM, 1(%2.1)'inde HSV tip1 IgM ve 1(%2.1)'inde VZV IgM tespit edildi. Hastaların sadece BOS örneklerinin 4(%8.3)'ünde HSV tip 2 IgM, 3(%6.2)'ünde coxsackie B virus IgM ve 1(%2.1)'inde EBV IgM antikorları bulunurken serum örneklerinde bulunmadı. Çocukların sadece serum örneklerinin

3(%6.2)'ünde HSV tip 2 IgM, 3(%6.2)'ünde coxsackie B virus IgM, 2(%4.2)'sinde EBV IgM, 2(%4.2)'sinde kızamık IgM, 2(%4.2)'sinde HSV tip1 IgM, 2(%4.2)'sinde CMV IgM, 1(%2.1)'inde adenovirus IgM ve 1(%2.1)'inde VZV IgM antikorları olmak üzere 16(%33.4)'sı seropozitif bulundu (Tablo 2).

Virus meninjitli 44 çocuğun %18.2'si 0-6 ay, %29.5'i 7-12 ay, %20.5'i 2-4 yaş, %9'u 5-7 yaş, %11.4'ü 8-10 yaş ve %11.4'ü 11-12 yaş grubunda idi (Tablo 3). Bakteri kültürü için ekim yapılan besiyerlerinin hiçbirinde bakteri üremedi ve hazırlanan preparatlarda da bakteri tespit edilmedi.

Tablo 2. Aseptik meninjitli çocukların serum ve BOS örneklerinde anti-viral IgM antikorların insidansı

Örnekler	HSV 2		Cox.B		EBV		Kızamık		Adenovirus		HSV 1		VZV		CMV		Toplam	
	Sayı	%	sayı	%	sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Serum+ BOS	5	10.4	4	8.3	4	8.3	3	6.2	2	4.2	1	2.1	1	2.1			20	41.6
BOS	4	8.3	3	6.2	1	2.1											8	16.6
Serum	3	6.2	3	6.2	2	4.2	2	4.2	1	2.1	2	4.2	1	2.1	2	4.2	16	33.4
Toplam	12	24.9	10	20.7	7	14.6	5	10.4	3	6.3	3	6.3	2	4.2	2	4.2	44	91.6

Tablo 3. HSV tip 1, HSV tip 2, EBV, VZV, CMV, adenovirus, kızamık ve coxsackie B viruslarına karşı IgM antikorları pozitif bulunan çocukların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	HSV 2		Cox.B		EBV		Kızamık		Adenovirus		HSV 1		VZV		CMV		Toplam	
	Sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-6ay	5	41.7	3	30													8	18.2
7-12ay	4	33.3	4	40					2	66.7	1	33.3			2	100	13	29.5
2-4	3	25	2	20	1	14.3	1	20	1	33.3	1	33.3					9	20.5
5-7			1	10	1	14.3					1	33.4	1	50			4	9
8-10					2	28.6	2	40					1	50			5	11.4
11-12					3	42.8	2	40									5	11.4
Toplam	12	100	10	100	7	100	5	100	3	100	3	100	2	100	2	100	44	100

TARTIŞMA

Aseptik meninjitlerin en önemli etkeni virustlardır. Virus meninjitleri genellikle yeni doğanlarda ve erken çocukluk döneminde görülür, özellikle yaşamın ilk yılında görülen neonatal meninjitlerde morbidite ve mortalite riski yüksektir^{1,5}. Virus meninjitleri yaygın bir hastalık olmasına rağmen insidans hakkındaki bilgiler yetersiz olup tanıda güçlükler yaşanmaktadır.

Aseptik meninjitler klinik olarak bakteri meninjitlerinden ayırt edilemez. Virus meninjitlerinin tanısı başlıca virus kültürü, virus antijeninin tespiti, polimeraz zincir reaksiyon tekniği (PCR) ve spesifik antikor cevabının aranmasına dayanmaktadır.

Ancak virus kültüründe izolasyon oranının düşük olması ve sonuçların geç verilmesi

sebebiyle örneklerin çoğu laboratuvara gönderilmemektedir. Bazı viruslar BOS'ndan erken kaybolduğu veya inaktive olduğundan izolasyon her zaman başarılı sonuç vermemektedir^{6,10,20,24}. BOS'nda viruslara ait antijen araması sınırlıdır⁸. Son yıllarda çalışılan çok spesifik ve duyarlı PCR tekniği ise daha çok araştırma amacıyla kullanılmaktadır^{3,6,10,22}. Diğer taraftan erken tanının çok önemi vardır, özellikle HSV meninjitli ensefalitle komplike olduğunda ise ölüm oranı %60-70 dolayında olup mental retardasyon ve duyu bozuklukları gibi kalıcı nörolojik sekeller de görülebilir. Bu sebeple virus meninjitli şüphelenilen vak'aların, özellikle herpes meninjitli gibi tedavi edilebilir meninjitlerin tanısı önemlidir^{11,17}. Birçok çalışmada virus meninjitli, ensefalit ve bilinmeyen orijinli merkezi sinir sistemi hastalığı olan vak'alarda virus araştırılmasında BOS'nda intratekal orijinli spesifik virus antikorlarının olduğu rapor edilmiştir^{8,9,11,21,23}. Ayrıca tanıda BOS'nda virus antijenlerine karşı spesifik IgM, IgG ve IgA antikorlarının varlığının araştırılmasının yanı sıra antijen bağlayan hücreler olan aktif B lenfositlerinin tespiti de yapılabilir^{2,7,9,18}. Bir çalışmada aseptik meninjitli hastalarda BOS'ndaki lökositlerin periferik kan lökositlerine kıyasla daha yüksek düzeyde IgM oluşturduğu gösterilmiştir⁹. Akut virus meninjitli vak'alarda BOS'nda bağışıklık cevabı ile ilgili raporlarda BOS'nda antikor düzeyinin genellikle ilk 5 gün içerisinde ortaya çıktığı, 4-10 gün sonra da en üst düzeye eriştiği bildirilmektedir. Bu sebeple antikorların lokal üretiminin tespiti erken tanıya imkan sağlar^{2,8,13}.

Bu çalışmada aseptik meninjit tanılı 48 çocuğun serum ve BOS örneklerinin 20(%41.6)sinde, sadece serum örneklerinin 16(%33.4)'sında ve BOS örneklerinin ise 8(%16.6)inde çalışılan viruslara karşı spesifik IgM antikor cevabı bulundu (Tablo 2). Böylece toplam 44(%91.6) çocuğun spesifik virus antikorları yönünden pozitif olduğu tespit edildi. Çocukların %47.7'si bir yaş ve altında idi (Tablo 3).

Aseptik meninjitli çocuklarda en yaygın etken %24.9 ile HSV tip 2 idi. Bunu sırasıyla coxsackie B

virus; %20.7, EBV; %14.6, kızamık virusu; %10.4, adenovirus; %6.3, HSV tip 1; %6.3, VZV; %4.2 ve CMV; %4.2 izledi. Sadece dört vak'ada (%8.3) HSV tip 2, üç vak'ada (%6.2) coxsackie B virus ve bir vak'ada ise (%2.1) EBV'na karşı BOS'nda antikor tespitiyle tanı konuldu.

Hosoya ve arkadaşlarının PCR kullanılarak yaptığı bir çalışmada aseptik meninjit şüpheli 45 çocuğa ait BOS'ndan 25'inde enterovirus, 14'ünde kabakulak virusu, birinde CMV ve birinde de VZV yönünden pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Böylece toplam 41(%91.1) BOS örneğinde etken olarak virus tespit edilmiş ve aseptik meninjit vakalarının çoğunluğundan virusların sorumlu olduğu bulunmuştur¹⁰.

Sonuç olarak, aseptik meninjitli toplam 48 çocuğun 44(%91.6)'ünde virus enfeksiyonu tespit edilirken, enfeksiyonun lokalizasyonunu göstermesi ve bazı vak'aların erken tanısı için serum örneklerinin yanı sıra BOS örneklerinde de viruslara karşı oluşan IgM antikorlarının araştırılmasının uygun olacağı kanısına varıldı.

SUMMARY

Viral Etiology in Children With Aseptic Meningitis

In order to investigate viral etiology in 48 children diagnosed as aseptic meningitis, serum and cerebrospinal fluid (CSF) samples were screened for IgM antibodies to HSV type 1, HSV type 2, VZV, EBV, CMV, adenovirus and measles virus by ELISA and coxsackie B virus (type 1-6) by IFA. HSV type 2 was detected in 24.9% of children with aseptic meningitis, coxsackie B virus in 20.7%, EBV in 14.6%, measles virus in 10.4%, adenovirus in 6.3%, HSV type 1 in 6.3%, VZV in 4.2 and CMV in 4.2% as etiological agents. Specific

viral IgM antibodies were found in 20(41.6%) of both serum and BOS samples of children, in 16(33.4%) of only serum samples and in 8(16.6%) of only BOS samples. In conclusion, viral infection was diagnosed in 44(91.6%) of 48 children with aseptic meningitis and it was considered that

evaluation of CSF for the presence of IgM antibodies to viruses will be helpful for early identification of aseptic meningitis as well as for showing localization of infection.

Key Words: Aseptic meningitis, virus

KAYNAKLAR

1. Bale JF, Murph JR. Infections of the central nervous system in the newborn. Clin Perinatol 1997; 24: 787-806.
2. Bendig JW, Molyneaux P. Sensitivity and specificity of mu-capture ELISA for detection of enterovirus IgM. J Virol Methods 1996; 59:23-32.
3. Casas I, Tenorio A, de Ory F: Detection of both herpes simplex and varicella-zoster viruses in cerebrospinal fluid from patients with encephalitis. J Med Virol 1996; 50: 82-92.
4. Chiou CC, Liu WT, Chen SJ. Coxsackievirus B1 infection in infants less than 2 months of age. Am J Perinatol 1998; 15:155-159.
5. Dalton M, Newton RW. Aseptic meningitis. Dev Med Child Neurol 1991; 33:446-458.
6. Darin N, Bergström T, Kyllerman M. Clinical, serological and PCR evidence of cytomegalovirus infection in the central nervous system in infancy and childhood. Neuropediatrics 1994; 25:316-322.
7. Echevarria JM, Martinez-Martin P, Tellez A. Aseptic meningitis due to varicella-zoster virus: serum antibody levels and local synthesis of specific IgG, IgM and IgA. J Infect Dis 1987; 155:959-967.
8. Echevarria JM, Casas I, Martinez-Martin P. Infections of nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. Intervirology 1997; 40:72-84.
9. Forsberg P, Kam-Hansen S, Frydén A. Production of specific antibodies by cerebrospinal fluid lymphocytes in patients with herpes zoster, mumps meningitis and herpes simplex virus encephalitis. Scand J Immunol 1986; 24:261-271.
10. Hosoya M, Honzumi K, Sato M. Application of PCR for various neurotropic viruses on the diagnosis of viral meningitis. J Clin Virol 1998; 11:117-124.
11. Klapper PE, Cleator GP. Herpes simplex virus. Intervirology 1997; 40:62-71.
12. Maxon S, Jacobs RF. Viral meningitis. Postgrad Med 1993; 93:153-165.
13. Morishima T, Miyazu M, Ozaki T. Local immunity in mumps meningitis. Am J Dis Child 1980; 134:1060-1064.
14. Muir P, van Loon AM. Enterovirus infections of the central nervous system. Intervirology 1997;40:153-166.
15. Nelsen S, Sealy DP, Schneider EF. The aseptic meningitis syndrome. Am Fam Physician 1993; 48:809-815.
16. Overall JC. Is it bacterial or viral? Laboratory differentiation. Pediatr Rev 1993; 14:251-261.
17. Rathore MH, Mercurio K, Halstead D. Herpes simplex virus type 1 meningitis. Pediatr Infect Dis J 1996; 15:824-828.
18. Roberg M, Forsberg P, Tegnell A. Intrathecal production of specific IgA antibodies in CNS infections. J Neurol 1995; 242:390-397.
19. Roos KL. Pearls and pitfalls in the diagnosis and management of central nervous system infectious diseases. Semin Neurol 1998; 18:185-196.
20. Rubeiz H, Roos RP. Viral meningitis and encephalitis. Semin Neurol 1992; 12:165-177.
21. Sharief MK, Thompson EJ. A sensitive ELISA system for the rapid detection of virus specific IgM antibodies in the cerebrospinal fluid. J Immunol Methods 1990;130:19-24.
22. Studahl M, Bergstrom T, Ekland Sjöberg K. Detection of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid in immunocompetent patients as a sign of active infection. J Med Virol 1995; 46:274-280.
23. Uren EC, Jhonson PDR, Montanaro J. Herpes simplex virus encephalitis in pediatrics: Diagnosis by detection of antibodies and DNA in cerebrospinal fluid. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:1001-1006.
24. Weiner LP, Fleming JO. Viral infections of the nervous system. J Neurosurg 1984; 61: 207-224 .

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Fügen YARKIN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
01330 Balcalı - ADANA