

# Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonunda Viral Etkenlerin Gerçek Zamanlı PCR Yöntemi ile Saptanması

## Detection of Viral Pathogens in Central Nervous System Infection by Real-Time PCR Method

Özlem KİRİŞÇİ<sup>1</sup>, Kezban Tülay YALÇINKAYA<sup>1</sup>, Filiz ORAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Detection of Viral Pathogens in Central Nervous System Infection by Real-Time PCR Method. International Congress of Health Research, 25-28 August 2021. Proceedings Book:559-60. ISBN: 978-605-74234-2-9 (Oral presentation)

### Özet

**Amaç:** Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu etkenlerinin saptanmasında konvansiyonel kültür yöntemleri altın standart olmasına rağmen polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Patojenin saatler içinde saptanması, canlı mikroorganizmaya gereksinim olmaması, antimikrobiyal kullanımdan etkilenmemesi PZR yönteminin avantajları arasındadır. Birçok virüs benzer klinik tablo oluşturabildiğinden aynı anda birden fazla etkeni belirleyebilecek PZR yöntemleri tanımlandı. Bu çalışmada Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na viral santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısı düşünülerek gönderilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde nükleik asit testleri ile saptanan viral etkenlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu amaçla, Mart 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen, SSS enfeksiyonu ötanılı hastalara ait 141 (BOS) örneğinde multipleks gerçek zamanlı PZR yöntemi ile viral etkenler araştırılmıştır. Hastaların 11'i 0-5 (beşi erkek), 10'u 6-15 (altısı erkek), 120'si 16-88 (50'si erkek) yaş aralığındaydı. Kullanılan ticari PZR test kiti (FTD Neuro9, Fast-Track Diagnostics, Lüksemburg) panelinde Adenovirüs (AdV), Sitomegalovirüs (CMV), Enterovirüs (EV), Epstein-Barr virüs (EBV) Herpes simpleks virüs 1 ve 2 (HSV 1-2), İnsan herpes virüs 6 ve 7 (HHV 6-7), İnsan "parecho" virüs, Parvovirüs B19 ve Varisella-zoster virüs (VZV) bulunmaktadır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 141 BOS örneğinin beşinde (%3,5) viral etken saptanmıştır. Bir örnekte HHV-7 (yaş, 7), bir örnekte Enterovirüs (yaş, 8), iki örnekte VZV (yaş, 35 ve 66) ve bir örnekte AdV (yaş, 56) saptanmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak özellikle klasik tanı yöntemlerinin yetersiz kaldığı bilinen etkenlerin tanımlanmasında multipleks gerçek zamanlı PZR yönteminin kullanılması tanılabilirliğe ve hasta yönetimine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Santral sinir sistemi enfeksiyonu, beyin omurilik sıvısı, gerçek zamanlı PZR

### Abstract

**Objective:** Although conventional culture methods are the gold standard in detecting central nervous system (CNS) infection agents, polymerase chain reaction (PCR) has been used with increasing frequency. The detection of the pathogen within hours, the absence of live microorganisms, and the fact that it is not affected by antimicrobial use are among the advantages of the PCR method. Since many viruses can produce similar clinical pictures, PCR methods have been defined that can identify more than one pathogen simultaneously. In this study, viral agents detected by nucleic acid tests in the cerebrospinal fluid (CSF) samples of patients with a suspicion of viral CNS infection were sent to the Medical Microbiology Laboratory of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Hospital and evaluated.

**Material and Methods:** For this purpose, viral agents were investigated by multiplex real-time PCR method in 141 CSF samples from the patients with pre-diagnosed CNS infection, sent to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Health Practice and Research Hospital Microbiology Laboratory between March 2018 and January 2020. Of the patients, 10 were in the age range of 0-5 years (five males), 10 were in 6-15 years (six males), and 120 were in 16-88 years (50 males). The panel of commercial PCR test kit (FTD Neuro9, Fast-Track Diagnostics, Luxembourg) consists of Adenovirus (AdV), Cytomegalovirus (CMV), Enterovirus (EV), Epstein-Barr virus (EBV), Herpes simplex virus 1 and 2 (HSV 1-2), Human herpes virus 6 and 7 (HHV 6-7), Human parechovirus, Parvovirus B19, and Varicella-zoster virus (VZV).

**Results:** Viral agents were detected in five (3.5%) of 141 CSF samples included in the study. HHV-7 was detected in one sample (age, 7 years), Enterovirus in one sample (age, 8), VZV in two samples (ages, 35 and 66), and AdV (age, 56) in one sample.

**Conclusion:** As a result, the use of multiplex real-time PCR methods will contribute to diagnostic sensitivity and patient management, especially in the identification of agents for which conventional methods are insufficient.

**Keywords:** Central nervous system infection, cerebrospinal fluid, real-time PCR

**Yazışma Adresi:** Özlem KİRİŞÇİ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Kahramanmaraş, Türkiye

**Telefon:** +90 505 292 91 96 **e-mail:** dr\_ozlemgitmisoglu@hotmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0003-4784-8183; 0000-0002-6324-4585; 0000-0001-5153-7391

**Geliş tarihi:** 01.08.2023

**Kabul tarihi:** 07.02.2024

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1336081

## GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, menenjit, meningoensefalit, beyin apsisi gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan, akut veya kronik seyir izleyebilen, hala yüksek mortalite ve morbidite ile seyredabilen ciddi enfeksiyonlardır (1-3). Viral SSS enfeksiyonlarının tanısında BOS'un mikroskopik incelenmesi, spesifik viral antikorların, antijenlerin veya viral nükleik asitlerin saptanması ve hücre kültüründe virus izolasyonu gibi farklı yöntemler uygulanmaktadır. Fakat her bir yöntemin kendi içinde sınırlamaları vardır. Mikroskopik inceleme çok sayıda enfekte hücre varlığında tanısız değer taşır. İntratekal üretilen antikorlar ise enfeksiyonun başlangıcından ancak 8-10 gün sonra BOS'da saptanabilir. BOS'dan hücre kültüründe virus izolasyonu, menenjit etkeni birçok viral patojenin tanısı için altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, örnek doğru zamanda alınmadığında duyarlılığı düşük, pahalı ve zaman alıcı bir tanı yöntemidir. Tüm bu nedenlerden dolayı son yıllarda nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) en sık kullanılan yöntem olmuştur (4-6). Viral etkenlerin hızlı, duyarlı ve özgül olarak tanınması, gereksiz antibiyotik veya antiviral kullanımını, invaziv ve pahalı ek testlerin yapılmasını önleyerek ve hastanede kalış süresini azaltarak da kazanımlar sağlamakta; epidemiyolojik bilgiler toplanabilmekte, koruyucu ve tedavi edici çalışmalar yapılabilir (7). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip hızlı bir yöntem olması nedeniyle birçok laboratuvar da BOS'da Enteroviruslar (EV), Herpes simplex virus (HSV), Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr Virus (EBV) enfeksiyonlarının tanısında tercih edilmektedir (8).

Bu çalışma ile, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanısı düşünülerek gönderilen BOS örneklerinde nükleik asit testleri ile saptanan viral etkenlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mart 2018-Ocak 2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na SSS enfeksiyonu ön tanısı ile gönderilen, 141 BOS örneği retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları hasta dosyalarından elde edildi. BOS bulguları (beyaz küre sayısı, hakim olan hücre tipi, protein, glukoz değerleri) ve kraniyal görüntüleme bulgularına göre not edildi. BOS örneklerinden viral

nükleik izolasyonu, Qiagen EZ1 Advanced cihazında EZ1&2 Virus Mini Kit v2.0 kiti (Katalog No: 955134, Hilden, Almanya) kullanılarak yapıldı (400 mikrolitre BOS örneği, 60 mikrolitre elüsyon tamponu ile saflaştırıldı). Kullanılan ticari PZR test kiti (FTD Neuro9, Fast-Track Diagnostics, Lüksemburg) paneli ile amplifikasyonları gerçekleştirildi. Kullanılan PZR test kitinin panelinde Adenovirüs (AdV), Sitomegalovirüs (CMV), Enterovirüs (EV), Epstein-Barr virüs (EBV), Herpes simpleks virüs 1 ve 2 (HSV 1-2), İnsan herpes virüs 6 ve 7 (HHV 6-7), İnsan "parecho" virüs, Parvovirüs B19 ve Varisella-zoster virüs (VZV) vardı. BOS protein düzeyleri türbidimetrik yöntem (Cobas 8000, Roche, Almanya) ile BOS glukoz düzeyleri ise heksokinaz enzim referans yöntemi (Cobas c702, Roche, Almanya) ile çalışıldı.

BOS klorür cobas ISE modülünde indirekt ISE metoduyla ölçüm yapıldı. BOS glukoz normal değeri 40-70 mg/dL, BOS protein normal düzeyi ise 15-45 mg/dL, BOS klorür normal değerleri 118-132 mmol/L olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (25.01.2022, Karar No: 08) ve çalışmada uluslararası Helsinki Deklarasyon prensiplerine uyuldu.

## İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 soft ware (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; sayısal veriler için ortalama, medyan, en düşük ve en yüksek değerler; kategorik veriler için ise frekans (n) ve oran (%) değerleri kullanıldı.

## BULGULAR

BOS örnekleri çalışılan hastaların 80'i (%56,7) kadın, 61'i (%43,3) erkek olup, pozitif sonuç saptanan hastaların yaş ortalaması ve ortanca yaşı sırasıyla 33,5 (yaş aralığı: 0-88 yıl) ve 32 olarak bulundu. Hastaların 31'i (%21,9) çocuk, (yaş aralığı: 0-18 yıl) ve 110'u (%78,1) erişkin (yaş aralığı: 19-88 yıl) yaş grubundadır. BOS örneklerinde saptanan viral etkenlerin oranları; HHV-7 DNA %0,7(1/141), Enterovirüs RNA %0,7(1/141), Varisella zoster virüs DNA %1,4(2/141)(Ct:36,5-34,8), Adeno virüs DNA %0,7(1/141)(Ct:36,8) olarak bulundu. BOS örnekleri pozitif bulunan hastaların hastaneye başvurduğu sıradaki klinik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 1'de sunuldu (Tablo 1). Viral etken açısından pozitif olarak saptanan beş olgunun öyküleri kısaca aşağıda özetlendi.

Tablo 1. BOS pozitif hastaların klinik özellikleri ve çeşitli laboratuvar verileri

Yaş/cins	Klinik	Semptom	Virüs	BOS glukoz (mg/dL)	BOS protein (mg/dL)	BOS klor mmol/L	Mikroskopi	Kültür	CRP	Sağ kalım
1/K	Çocuk acil	Ateş, Konvülsiyon	*HHV-7	59,2	15,6	119,4	Bakteri, hücre görülmedi.	Üreme yok	13,10	sağ
8/E	Çocuk polk.	Bulantı-kusma, başağrısı, ateş, ense sertliği	*EV	58	45	130	Hücre yok, yoğun PMNL Görüldü.	Üreme yok	8,79	Sağ
35/K	Acil	Baş ağrısı, bulantı, kusma	*VZV	47	84,5	118	Hücre yok, 14-15 lenfosit, 3-4 monosit, 2-3 nötrofil görüldü.	Üreme yok	3,23	sağ
59/K	Acil	Baş ağrısı, ateş, bulantı-kusma, dispne	*AdV	92	20	129	Hücre yok ,nadir löksit görüldü.	Üreme yok	14,80	sağ
66/E	Enfeksiyon	Ateş, baş dönmesi, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı,	*VZV	82	77	120	Hücre yok,nadir löksit görüldü.	Üreme yok	14,8	sağ

\*EV: Enterovirüs, AdV: Adenovirüs, HSV: Herpes simpleks virüs; EBV: Ebstein-Barr virus, VZV: Varisella zoster virüs, CRP: C-reaktif protein

**Olgu 1.** 35 yaşında başağrısı, bulantı, kusma şikayeti ile başvuran meningoensefalit ön tanısı ile klinik branş tarafında yatırılan kadın hastanın BOS biyokimyasında glukoz: 47 mg/dL (40-70 mg/dL), protein: 84,5 mg/dL (15-45 mg/dL), klor 118(118-132 mmol/L) olarak saptandı. BOS mikroskopisinde 14-15 lenfosit, 3-4 monosit, 2-3 nötrofil görüldü. Hastadan 14 gün sonra alınan kan örneklerinde VZV IgM 29 (0-9) ve Ig G 25,1 (0-9) saptandı. Kranial Bilgisayarlı Tomografi (BT) incelemesinde intrakranial akut patoloji lehine bulgu izlenmemiştir. BOS'ta VZV DNA (+) saptanan olgu tedavi ile taburcu edildi.

**Olgu 2.** Bulantı, kusma, başağrısı, ateş, ense sertliği ile başvuran 8 yaşında menenjit ön tanısı ile klinik branş tarafından yatırılan erkek hastanın direkt mikroskopide yoğun polimorf nüveli lökositler görüldü, üreme olmadı. BOS biyokimyasında glukoz: 58 mg/dL (40-70 mg/dL), protein: 45 mg/dL (15-45 mg/dL), klor 130 (118-132 mmol/L) olarak saptandı. Kranial BT incelemesinde intrakranial akut patoloji lehine bulgu izlenmedi. BOS'ta Enterovirüs RNA (+) saptanan hasta çocuk nöroloji olan bir merkeze sevk edildi.

**Olgu 3.** Ateş, febril konvülsiyon şikayeti ile başvuran 1 yaşında kız çocuk menenjit ön tanısı ile klinik branş tarafından yatırıldı. BOS biyokimyasında glukoz: 59 mg/dL (40-70 mg/dL), protein: 15 mg/dL (15-45 mg/dL), klor 119 (118-132 mmol/L) olarak saptandı. BOS

mikroskopisinde mikroorganizma ve hücre görülmedi. Hastanın Kranial BT ve Manyetik Rezonans (MR) incelemesinde intrakranial akut patoloji lehine bulgu izlenmedi. BOS'ta HHV-7 DNA (+) saptanan olgu şifa ile taburcu edildi.

**Olgu 4.** Ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı şikayeti ile başvuran ensefalit ön tanısı ile klinik branş tarafından tanısı konan 66 yaş erkek hastanın BOS biyokimyasında glukoz: 82 mg/dL (40-70 mg/dL), protein: 77 mg/dL (15-45 mg/dL), klor 120 (118-132 mmol/L) olarak saptandı. BOS mikroskopisinde mikroorganizma görülmedi, nadir löksit görüldü. Kültürde üremesi olmadı. Hastanın Kranial MR incelemesinde; lateral ventrikül arka hornlarında iki adet iskemik gliotik odak görüldü. BOS'ta VZV DNA (+) saptanan olgu tedavi edilerek taburcu edildi.

**Olgu 5.** Baş ağrısı, dispne, ateş, bulantı kusma şikayeti ile hastaneye başvuran 59 yaşındaki kadın hasta ensefalit ön tanısı ile yatırıldı. BOS biyokimyasında glukoz: 92 mg/dL (40-70 mg/dL), protein: 20 mg/dL (15-45 mg/dL), klor 129 (118-132 mmol/L) olarak saptandı. BOS mikroskopisinde mikroorganizma görülmedi, nadir löksit görüldü. Kültürde üremesi olmadı. Hastanın Kranial BT ve MR incelemesinde intrakranial akut patoloji lehine bulgu izlenmedi. BOS'ta Adenovirüs DNA (+) saptanan olgu şifa ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

SSS viral enfeksiyon etkenlerinin saptanması, son yıllarda hız kazanan moleküler tekniklerin gelişimi ile artmıştır ama geliştirilen aşılara ve antimikrobiyal tedavi protokollerine rağmen, bu enfeksiyonlar hala yüksek morbidite ve mortalitesi ile bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (9). Menenjit etkenleri yaşa, mevsime, bulunulan coğrafi bölgeye, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine ve kullanılan aşılara göre farklılıklar göstermektedir (10).

Virüs izolasyon çalışmalarını, PZR ile yapılan moleküler testler, sonrasında da multipleks PZR çalışmaları izlemiştir (11). PZR gibi amplifikasyon temelli yöntemlerle, viral nükleik asidin BOS'da saptanması, SSS enfeksiyonlarının tanısında önemli bir dönüm noktası olmuş ve böylece viral etkenleri belirlemedeki başarı %20-30'lardan, günümüzde %50-70'lere ulaşmıştır (7). Ülkemizde SSS enfeksiyonu öntanımlı hastalarda viral etyolojinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada, yedi yıllık dönemde SSS enfeksiyonu laboratuvar tanısı için istenen 3291 viral NAT'ta 78(%2.3) pozitiflik saptanmıştır (11). Soylar ve ark. 2014'te yaptıkları çalışmalarında, HSV DNA incelemesi yapılan 198 BOS örneğinin; 2'sinde (%1), CMV DNA incelemesi yapılan 46 örneğin 1'inde (%2), EBV DNA incelemesi yapılan 20 örneğin 3'ünde (%15) ve Enterovirus RNA incelemesi yapılan 25 örneğin 1'inde (%4) pozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir (1). Sarınoğlu ve arkadaşları viral etkenlerin PZR ile araştırılması için gönderilen 2849 BOS örneğinin sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Otuz sekiz hastanın BOS örneği, araştırılan viral etkenler için pozitif bulunmuştur (%1.3). Oniki (%34.2) hastada HSV-1 DNA, 8 (%22.8) hastada Enterovirus RNA, 8 (%22.8) hastada EBV DNA, 4 (%11.4) hastada Adenovirus DNA, 2 (%5.7) hastada HSV-2 DNA ve 1 (%2.8) hastada CMV DNA pozitif bulunmuştur. Bir hastanın BOS örneğinde HSV-1 DNA ve EBV DNA birlikte pozitif (3). Akkaya ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmaya alınan 200 hasta örneğinde Enterovirus %6,5'lik

oranla ilk sırada yer alırken, Adenovirus ve HSV-1 %5 ile ikinci sırada yer almıştır (12). Finlandiya da Koksiniemi ve arkadaşları 3231 SSS enfeksiyonu öntanımlı hastanın BOS örneklerinin viral etkenler açısından tarandığı bir çalışmada, 320 olgu (%9.9) viral etken açısından pozitif olarak saptanmış, en sık saptanan viral etkenlerin ise VZV (%29), HSV (%11), Enterovirüs (%11) ve İnfluenza A(%7) olduğunu belirtmişlerdir (13). Çalışmamızda multiplex PZR ile 141 hastanın BOS örneğinde beş hasta pozitif olarak tespit edilmiştir (%3,5). BOS örneklerinde saptanan viral etkenlerin oranları; Varisella zoster virüs DNA %1,4(2/141)\_ (Ct:36,5-34,8), HHV-7 DNA %0,7 (1/141), Enterovirüs RNA %0,7(1/141), Adeno virüs DNA %0,7 (1/141)(Ct:36,8) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda SSS enfeksiyonlarında saptadığımız VZV, Adenovirüs, HHV7 ve EV oranları ülke genelindeki çalışmalarla benzerdir. Tablo 2'de bu alanda ülkemizden bildirilen çalışmalarda viral etkenler ve yüzde dağılımı verilmiştir (Tablo 2).

Enterovirüs menenjitisi açısından en duyarlı grup sütçocukları ve küçük çocuklardır (13). Türkiye'de yapılan çalışmalarda enteroviral menenjit oranı %0-63 arasında değişmektedir (18-23). Bu çalışmada 141 BOS örneğinden 1 (%0,7) hasta örneğinde Enterovirüs RNA pozitif bulunmuş olup bu hasta pediatrik hasta grubundadır. Bu oranın literatürden bildirilen değerlerin arasında olduğu görülmüştür.

HHV-7 ensefaliti genellikle çocukluk çağında görülmekte ve sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. Primer enfeksiyondan sonra virüs SSS'de latent kalmakta ve nörolojik komplikasyonu olmayan bireylerde de beyin dokusunda HHV-7 DNA saptanabilmektedir. HHV-7'ye bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonunda klinik tecrübeler kısıtlı olmakla birlikte tedavisiz iyileşen olgular da bulunmaktadır. Asiklovir'in HHV-7'ye karşı in vitro etkinliği olmamasına rağmen kısıtlı olgularda kullanımında klinik iyileşmeden bahseden çalışmalar mevcuttur (24). Bizim çalışmamızda HHV-7 saptanan bir hasta pediatrik yaş grubundadır, asiklovir ile tam

**Tablo 2. Literatürdeki Çalışmalarda BOS'ta Saptanan Viral Etkenlerin Dağılımı.**

Yayın	İl	Hasta sayısı	Viral etiyoloji Sayı/yüzde	En sık saptanan etkenler
<sup>13</sup> Akkaya ve ark. (2017)	Konya	200	41(% 20,5)	EV, *AdV, HSV-1
<sup>14</sup> Altunal ve ark. (2021)	Konya	56	%10	*HSV-1
<sup>15</sup> Varıncı Balcı ve ark.(2019)	İzmir	1185	91(% 7,7)	*EV, HSV-1
<sup>16</sup> Dirim ve ark. (2015)	Mersin	50	(%8)	*EBV
<sup>17</sup> Sili ve ark. (2014)	İstanbul	80	(%69)	HSV-1

\*EV: Enterovirüs, AdV: Adenovirüs, HSV: Herpes simpleks virüs; EBV: Ebstein-Barr virus



iyileşme sağlanıp taburcu edilmiştir. Adenovirüslere bağlı menenjit genel olarak immünsuprese hastalarda dissemine enfeksiyonunun komplikasyonu olarak görülmektedir. Primer SSS enfeksiyonu gelişmesi nadirdir (25). Çalışmada değerlendirilen hastanın immün yetmezlikli olup olmadığı bilgisine ulaşılamamıştır.

VZV'nün tüm yaş gruplarında HSV'ünden sonraki en yaygın viral ensefalit etkeni olduğu bildirilmiştir. VZV ile ilişkili ensefalitte mortalitenin tedaviyle %5-20 arasında değiştiği, hayatta kalan hastalarda ise hafif veya şiddetli çeşitli nörolojik sekellerin geliştiği bildirilmektedir (1-3). Çalışmamızda VZV pozitifliği erişkin yaş gruplarında, Nisan ve Temmuz aylarında pozitiflik saptanmıştır.

SSS enfeksiyonlarında viral etyoloji oranı yetişkinlerde 2/100 000 iken çocuklarda 10/100.000'dür. (26). Viral SSS enfeksiyonlarının tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün yanı sıra NAAT, hastaneye gereksiz yatışların azaltılmasını, daha az beyin BT, MR, röntgen ve Elektroensefalografi (EEG) kullanılmasını ve hastaların daha kısa süre antibiyotik almasını sağlayarak ciddi ekonomik kazanç sağlamaktadır. Viral SSS enfeksiyonlarına pek çok virüs neden olabilmektedir. Bu çalışmada BOS'da viral etkenlerin pozitiflik oranı %3.5'dir ve bu oranın ülkemizden ve diğer ülkelerden bildirilen değerler ile paralel olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, klinik hekiminin bulguları ve öntanısı doğrultusunda BOS'ta viral etkenler açısından nükleik asit testleri uygulanmış ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. BOS örneklerinin tümünde viral nükleik asit testlerinin sık karşılaşılan etkenlerden çoğuna bakılabilmiş olması çalışmanın bir üstünlüğüdür. Mikrobiyolojik tanıda çoklu viral hatta bakteriyel etkenlerin panellerle araştırılması kliniği daha doğru yönlendirecektir. Rutin tanıda artık kullanıma girmiş olan viral SSS etkenleri tanı testleri daha geniş serilerle ve yapılacak prospektif çalışmalarla şimdiki bilgilerimizi pekiştirecek ve genişletecektir. Bu testlerin iyi laboratuvar uygulamaları, algoritmaları ve ülkemizde gereksinim duyduğumuz test politikaları, önümüzdeki yıllarda ele alınması gereken konulardır.

**Etik onay:** Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (no/tarih: 08/25.01.2022). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır. Çalışmada uluslararası Helsinki deklarasyon prensiplerine uyulmuştur.

**Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması:** Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Yazar Katkı:** Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Soylar M, Altuğlu I, Sertöz R, Aydın, D, Akkoyun F, Zeytinoğlu A. Ege Üniversitesi Hastanesine Başvuran Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Olgularında Saptanan Viral Etkenler. *Ege Journal of Medicine* 2014;53:65-70.
2. Gökkılıç B, Çiçek C, Zeytinoğlu A, Kartal E. Türkiye'de Son On Yılda Saptanan Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Viral Etkenlerin Değerlendirilmesi ve Bibliyometrik Analizi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2021;51(1):70-85.
3. Sarınoğlu Can R, İmran S, Mutlu D, Baysan Özhak B, Ögünç D, Çolak D. Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinden Saptanan Viral Etkenler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46(4):152-158.
4. Us AD. Viral santral sinir sistemi enfeksiyonları. Us AD, Ergünay K (Eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012:271-94.
5. Bhaskaran A, Racsa L, Gander R, Southern P, Cavuoti D, Alatoon A. Interpretation of Positive Molecular Tests of Common Viruses in the Cerebrospinal Fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;77:236-40.
6. Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull* 2006;75-76:1-14.
7. Sayner AA. Viral Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Tanı. *ANKEM Derg* 2005; 19(Ek 2):E130-6.
8. Delbue S, Tremolada S, Ferrante P. Application of Molecular Tools for the Diagnosis of Central Nervous System Infections. *Neurol Sci* 2008; 29(Suppl 2):S283-5.
9. Gültepe B, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Çıkman A, Berktaş M. Bir Üniversite Hastanesinde Bakteriyel ve Viral Menenjit Etkenlerinin Farklı PCR Yöntemleri ile Araştırılması. *Abant Med J* 2015;4:125-9.
10. Pehlivanoglu F, Yaşar KK, Şengöz G. Beyin Omurilik Sıvısından İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2011;25:1-5.
11. Zeytinoğlu, A, Erensoy S, Sertöz, R, Altuğlu İ, Çiçek C, Kayın M ve ark. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Viral Etiyolojinin İzmir'de Bir Üniversite Hastanesinin Yedi Yıllık Verileri Üzerinden Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2017;51(2):127-135.
12. Akkaya O, Güvenç Hİ, Güzelant A, Kaya M, Yüksekaya Ş, Opuş A, ve ark. Menenjit Etkenlerinin Real-time PCR Yöntemiyle Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2017;47(3):131-137.
13. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, Henrik von Bonsdorff C, Farkkila, M, Jarvinen A et al. Infections Of The Central Nervous System Of Suspected Viral Origin: A Collaborative Study From Finland. *J Neurovirol* 2001;7(5):400-8.
14. Altunal LN, Öztürk S, Aydın M, Özel AS, Kadanalı A. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Tanılı 98 Olgunun Klinik Özellikleri. *ANKEM Derg* 2021;35(3):77-84
15. Varıcı Balcı FK, Sayner AA. Viral Etkenlere Bağlı Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Yedi Yıllık Değerlendirmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2019;53(4):434-41.
16. Dirim CÇ, Ülger ST, Aslan G, Ülger M, Kuyucu N, Kaya A, ve ark. Aseptik Menenjit Şüpheli Hastalara Ait BOS Örneklerinde Human Parechovirus Ve Enterovirusların Araştırılması. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 18-22 Kasım 2015, Antalya, Türkiye. Kongre Kitabı, s: 347,PS365.
17. Sili U, Kaya A, Mert A. HSV Encephalitis Study Group. Herpes Simplex Virus Encephalitis: Clinical Manifestations, Diagnosis And Outcome In 106 Adult Patients. *J Clin Virol* 2014; 60(2):112-8.
18. Arısoy ES. Viral menenjit. *Turkiye Klinikleri. J Pediatr-Special Topics* 2004;2:237-43
19. Guney C, Ozkaya E, Yapar M, Gumus I, Kubar A, Doganci L. Laboratory Diagnosis Of Enteroviral Infections Of The Central Nervous System By Using A Nested RT-Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. *Diagn Micr Infect Dis* 2003;47(4):557-62.

20. Özkaya E, Uysal G, Atak T, Alkan M. 2001-2004 Yılları Arasında Aseptik Menenjit Ön Tanılı Pediatrik Olgulardan İzole Edilen Enterovirüs Serotiplerinin Dağılımı. *Mikrobiyol Bül* 2005;39(1):43-51.
21. Karakadioğlu S. Aseptik menenjit ve kardit etiyolojisinde enteroviruslerin chip tekniği (microarray) ile araştırılması (Uzmanlık tezi); Manisa:2007.
22. Deniz E. Aseptik menenjitli hastaların BOS örneklerinde enterovirüs ve herpesvirüslerin hücre kültürü ve PCR yöntemleri ile araştırılması (Uzmanlık tezi);Kayseri:2006.
23. Kılıç I, Altuğlu I, Çiçek C, Pullukçu H, Bayram N, Şirin H, et al. Identification Of Enteroviruses From Central Nervous System Infections By RT-PCR And Cell Culture Methods. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):468-77.
24. Çalışkan Demirkıran B, Yalçı A, Filiz M, Artuk C, Bulut C, Avcı İY. İmmün Sağlam Bireyde HHV-7 İlişkili Geçici Splenial Lezyon ile Birlikte Hafif Ensefalit/Ensefalopati (MERS), Olgu Sunumu ve Literatür Taraması. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2021;74(Suppl 1):103-107.
25. de Ory F, Avellon A, Echevarria JE, Sanchez-Seco MP, Tralero G, Cabrerizo M, et al. Viral Infections Of The Central Nervous System İn Spain: A Prospective Study. *J Med Virol* 2013;85(3):554-62.
26. Jmor F, Emsley HC, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. The Incidence Of Acute Encephalitis Syndrome In Western Industrialised And Tropical Countries. *Virol J* 2008;30(5):134-7.