

# Viral Etkenlere Bağlı Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarının Yedi Yıllık Değerlendirmesi

## A Seven-Year Evaluation of Viral Central Nervous System Infections

Fatma Kamer VARICI BALCI<sup>1</sup>, Ayça Arzu SAYINER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İzmir.

<sup>1</sup> Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Division of Medical Virology, İzmir, Turkey.

**Makale Atfı:** Varıcı Balcı FK, Sayiner AA. Viral etkenlere bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonlarının yedi yıllık değerlendirmesi. Mikrobiyol Bul 2019;53(4):434-441.

### ÖZ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarına yol açan virüslerin tanısı, nükleik asit testlerinin (NAT) kullanılmasıyla artmıştır. Bu çalışmada, SSS enfeksiyonu düşünülen hastalardan alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde viral etkenlere yönelik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonuçları değerlendirilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 2010-2017 yılları arasında 1185 BOS örneğinde PCR ile viral etkenler [Herpes simpleks virüs (HSV) tip 1 ve 2, Varisella Zoster virüs (VZV), Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), adenovirüs ve enterovirüs] araştırılmıştır. Testler klinikten gelen isteğe göre çalışılmış ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 1038 örnekte HSV, 882 örnekte adenovirüs, 865 örnekte enterovirüs, 496 örnekte VZV, 100 örnekte EBV ve 92 örnekte CMV testi PCR yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. EBV, CMV (Artus QS-RGQ Kits, Qiagen, Almanya) ve enterovirüs (GeneXpert, Cepheid, ABD) ticari kitler, diğer virüsler (HSV tip 1 ve 2, VZV, adenovirüs) konvansiyonel gerçek zamanlı PCR (Rt-PCR) ile gerçekleştirilmiştir. Doksan bir (%7.7) hastanın BOS örneğinde pozitif sonuç saptanmıştır. Pozitif sonuç saptanan hastaların yaş ortalaması 13 (< 1-76 yaş), ortanca yaş yedi olarak belirlenmiştir. En sık saptanan etkenler enterovirüs (63/91, %69) ve HSV tip 1 (14/91, %15) olarak gözlenmiştir. Adenovirüs, VZV, EBV ve CMV için pozitif hasta sayısı sırasıyla beş, dört, üç ve iki olarak saptanmıştır. Bir hastada enterovirüs (Ct: 29.5) ve EBV (Ct: 38.53) pozitifliği birlikte saptanmıştır. Pozitif sonuçlar sıklıkla yaz aylarında saptanmıştır. Enterovirüs RNA pozitif saptanan hastalar (n= 60/63, %95.2) ≤ 18 yaş grubunda olup, %29'unun bir yaş altında olduğu tespit edilmiştir. Enterovirüs pozitifliği 2012 ve 2014 yıllarında pik yapmış ve özellikle yaz (%60.3) ile sonbahar (%20.6) aylarında saptanmıştır. VZV, genellikle 65 yaşın üstündeki hastalarda saptanmıştır. Etkenlerin Ct değerlerinin ortalaması 31.87 ± 3.5 (22.88-40.32) ve ortanca değeri 31.55'tir. En düşük ve en yüksek Ct değerleri HSV tip 1'de saptanmıştır. Enterovirüs testinde Ct değerleri ortalaması 30.4 (25.7-35.9) olup, diğer etkenlerin ortalama Ct değerlerine göre daha düşüktür. Yedi yıllık dönemde, 1185 hastanın %7.7'sinin BOS örneklerinde viral nükleik asit pozitifliği saptanmıştır. Beklediği gibi, enterovirüsler çocuklarda en sık görülen patojen olmuş ve özellikle yaz-sonbahar döneminde tespit edilmiştir. SSS enfeksiyonlarına sendromik yaklaşım viral etkenlerin saptanmasını artırabilir.

**Anahtar kelimeler:** Meningenjit; ensefalit; viral santral sinir sistemi enfeksiyonları.

## ABSTRACT

Identification of viral agents causing central nervous system (CNS) infections increased by the application of nucleic acid tests. In this study, the results of polymerase chain reaction (PCR) for viral agents were evaluated in cerebrospinal fluid (CSF) samples taken from patients with CNS infection. CSF samples taken from 1185 patients between 2010 and 2017 were tested for the presence of Herpes simplex virus (HSV) type 1 and 2, Varicella Zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), adenovirus ve enterovirus by PCR in Dokuz Eylül University Hospital. Tests were performed according to the clinicians' orders and results were evaluated retrospectively. The number of tests performed were 1038 for HSV, 882 for adenovirus, 865 for enterovirus, 496 for VZV, 100 for EBV and 92 for CMV. Commercial tests were used for EBV, CMV (Artus QS-RGQ Kits, Qiagen, Germany) and enterovirus (GeneXpert, Cepheid, USA) while the other viruses (HSV, VZV, adenovirus) were tested by in-house real-time PCR assays. Ninety-one CSF (7.7%) samples were positive. The mean age was 13 (< 1 to 76 years) while median was seven. The most frequently detected pathogens were enterovirus (63/91, 69%) and HSV-1 (14/91, 15%). The number of patients positive for adenovirus, VZV, EBV and CMV were five, four, three and two, respectively. In one patient, both enterovirus (Ct: 29.5) and EBV (Ct: 38.53) were positive. The number of positive samples were increased in summer months. Enterovirus RNA positive patients (n= 60/63, 95.2%) were ≤ 18 years old while 29% were younger than one year of age. Enterovirus positive samples peaked in 2012 and 2014 and detected mainly in summer (60.3%) and autumn (20.6%) months. VZV was mostly detected in patients greater than 65 years of age. Mean Ct of the positive reactions was  $31.87 \pm 3.5$  (22.88-40.32). The lowest and the highest Ct values were detected in HSV-1 assay. The mean Ct value of enterovirus assay (30.4; 25.7-35.9) was lower than the other pathogens' values. In the seven-year period, 7.7% of the 1185 patients' CSF samples were positive for viral nucleic acids. As expected, enteroviruses were the most common pathogens in children and detected mainly in summer-autumn period. Syndromic approach in CNS infections could increase the viral pathogen detection.

**Keywords:** Meningitis; encephalitis; viral central nervous system infections.

## GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden, bu nedenle hızlı tanı gerektiren hastalıklardandır. Nükleik asit testlerinin (NAT) kullanıma girmesiyle özellikle viral etkenlerin saptanmasında artış olmuştur. Sık saptanan menenjit etkenleri enterovirüsler, herpes simpleks virüs (HSV) tip 2 ve varisella zoster virüs (VZV) iken HSV tip 1 sıklıkla ensefalite yol açmaktadır. Özellikle çocuklarda menenjitler sıklıkla enterovirüs kaynaklı olmakta, bunu erişkinlerde VZV ve HSV takip etmektedir. Epstein-Barr virüs (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) nadir görülen etkenlerdir<sup>1,2</sup>.

Viral etkenlerin hızlı, duyarlı ve özgül olarak tanınması, gereksiz antibiyotik ve/veya antiviral kullanımını azaltmakta, invaziv ve pahalı ek testlerin yapılmasını önlemekte ve hastanede kalış süresini kısaltmaktadır<sup>3</sup>.

Bu çalışmada, yedi yıllık dönemde, viral etkenlere bağlı SSS enfeksiyonu düşünülerek laboratuvara gönderilen 1185 beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde NAT ile saptanmış viral etkenlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında 01.01.2010 ile 31.12.2017 tarihleri arasında 1185 BOS örneğinde, etkene yönelik mikrobiyolojik tanı için HSV 1/2,

VZV, EBV, CMV, adenovirüs ve enterovirüs polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi uygulanarak araştırıldı. Gerçekleştirilen test sayısı sırasıyla: HSV tip 1/2 DNA (n= 1038), adenovirüs DNA (n= 882), enterovirüs RNA (n= 865), VZV DNA (n= 496), EBV DNA (n= 100) ve CMV DNA (n= 92) şeklinde idi. Her bir BOS örneğinde klinik isteğe göre bir veya daha fazla viral PCR testi çalışıldı ve sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi.

EBV, CMV (Artus QS-RGQ Kits, Qiagen, Almanya) ve enterovirüs (GeneXpert, Cepheid, ABD) için ticari kitler, HSV, VZV ve adenovirüs için konvansiyonel yöntemler kullanılarak gerçek zamanlı PCR (Rt-PCR) uygulandı. Hedef bölge olarak, HSV-1 için gpG, HSV 2 için gpD, VZV için gen-38 ve adenovirüs için fiber gen bölgesi belirlendi<sup>4-6</sup>.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın veri analizinde SPSS-22 programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi yapıldı, anlamlılık için  $p < 0.05$  esas alındı.

### BULGULAR

BOS örnekleri, 664'ü erkek, 521'i kadın olan toplam 1185 hastaya ait olarak tespit edilmiştir. Yaş ortalaması  $31.5 \pm 2.9$  (< 1-96 yaş) ve ortancası 25'tir. Yaş dağılımı < 2 yaş (n= 231 kişi), 2-18 yaş (n= 329 kişi), 19-65 yaş (n= 412 kişi) ve > 65 yaş (n= 213 kişi) şeklindedir.

İncelenen BOS ve istenen test sayıları 2014 yılından itibaren belirgin artış göstererek, yıllık olarak 203-264 örnek ve 728-774 test sayısına ulaşmıştır.

PCR sonuçlarına göre, 91 (%7.7) BOS örneğinde pozitif sonuç saptanmıştır. Cinsiyet dağılımı pozitif sonuç saptanan ve saptanmayan gruplarda benzer olarak gözlenmiştir ( $p = 0.23$ ). Pozitif sonuç saptanan hastaların yaş ortalaması ve ortanca yaşı sırasıyla 13 (< 1-76) ve 7 olarak tespit edilmiştir. En sık saptanan etkenlerin enterovirüs (%69) ve HSV-1 (%15) olduğu tespit edilmiştir (Tablo I). Bunu sırasıyla adenovirüs, VZV, EBV ve CMV izlemiştir (Tablo I). Bir hastada, enterovirüs (Ct: 29.5) ve EBV pozitifliği (Ct: 38.53) birlikte saptanmıştır.

**Tablo I.** BOS Örneklerinde Saptanan Viral Etkenlerin Dağılımı

Virüs	BOS sayısı	Pozitif örnek sayısı	Pozitiflik oranı	Pozitiflik saptanan hastaların yaş dağılımı (en düşük-en yüksek)
HSV 1/2	1038	14 (HSV-1)	%1.3	1-72
Adenovirüs	882	5	%0.6	< 1-16
Enterovirüs*	865	63	%7.3	< 1-32
VZV	496	4	%0.8	23-76
EBV*	100	3	%3	5-33
CMV	92	2	%2.2	1 ve 72

BOS: Beyin omurilik sıvısı; HSV: Herpes simpleks virüs; VZV: Varisella Zoster virüs; EBV: Epstein-Barr virüs; CMV: Sitomegalovirüs.  
\* Bir hastada enterovirüs ve EBV birlikte saptanmıştır.

VZV (44.5 yaş), CMV (36.5 yaş) ve HSV tip 1 (30 yaş) saptanan hastaların ortalama yaşlarının, EBV (7 yaş), enterovirüs (7 yaş), adenovirüs (1 yaş) saptanan hastalardan büyük olduğu tespit edilmiştir. Pozitif sonuçlar en sık olarak temmuz (%17.6), ağustos (%16.5), haziran (%16.5) aylarında gözlenmiştir.

En sık saptanan etken, enterovirüs, ortalama yaş  $6.9 \pm 6$  (< 1-32) ve ortanca yaş yedi olarak bulunmuştur. Enterovirüs RNA pozitifliği olan hastaların 60 (%95.2)'ı  $\leq 18$  yaşında olup, bunların %29'unun bir yaş altında olduğu tespit edilmiştir.

Enterovirüs saptanan hastalardan 44'ü erkek, 19'u kadın olarak belirlenmiştir ( $p=0.006$ ). Verilerine ulaşılan 51 hastanın en sık görülen semptomları; ateş (%78), baş ağrısı (%59) ve kusma (%37) olarak saptanmıştır. Hastaların %29'unda meninks irritasyon bulguları mevcut bulunmuştur. Enterovirüs sıklıkla yaz (%60.3) ve sonbahar (%2.6) aylarında saptanmıştır. Olguların en sık 2012 ( $n=17$ ) ve 2014 ( $n=18$ ) yıllarında pik yaptığı görülmüştür.

HSV-1 pozitifliği 14 hastada (yaş ortalaması  $31.7 \pm 28.9$ , ortanca: 30) saptanmıştır. Verilerine ulaşılan hastaların 10'unda HSV ensefaliti tanısı olduğu tespit edilmiştir. Manyetik rezonans (MR) çekilen beş hastanın dördünde temporal, birinde limbik bölgede hiperdens görünüm izlenmiştir. Zayıf pozitifliğin (Ct: 38.95) saptandığı bir hastada ise klinik açıdan HSV ensefaliti düşünülmeyişi belirtilmiştir. Çalışmamızda HSV tip 2 pozitifliği saptanmamıştır.

VZV dört hastada saptanmış ve üç hastanın 65 yaş üzerinde olduğu gözlenmiştir. Tümü VZV ensefalitiyle uyumlu olarak değerlendirilmiş, birinde kronik lenfositik lösemi, bir diğerinde zona zoster bildirilmiştir.

Adenovirüs beş hastada saptanmış, nörofibromatozis, Hirschsprung hastalığı, adenovirüs konjunktiviti birer hastada izlenmiştir.

CMV saptanan iki olgudan birinde Bartter sendromu ve ventriküloperitoneal şant, diğerinde serebrovasküler olay tanısı konduğu görülmüştür.

EBV pozitifliği saptanan üç hastada da immünyüpresyon bildirilmemiştir. Hastaların tümünde virüs miktarı düşük (< 316 kopya/ml) saptanmış, birinde eş zamanlı enterovirüs RNA pozitifliği olduğu izlenmiştir.

Etkenlerin Ct değeri ortalaması  $31.87 \pm 3.5$  (22.88-40.32)'dir. En düşük ve en yüksek Ct değeri HSV tip 1'de saptanmıştır. Enterovirüs Ct ortalaması 30.4 (25.7-35.9) olup diğer etkenlerin ortalama Ct değerlerinden daha düşük (VZV: 32.8, HSV-1: 34.2, adenovirüs: 36.5, CMV: 36.8, EBV: 37.8) olduğu tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA

SSS viral enfeksiyonlarına yol açan çok sayıda patojen bulunmaktadır. BOS'da PCR kullanımı ile viral etkenlerin saptanma olasılığı artmış ve PCR standart tanı aracı haline gelmiştir<sup>7</sup>.

Çalışmamızda 1185 BOS örneğinin 91 (%7.7)'inde pozitif sonuç bulunmuştur. En sık saptanan etkenler enterovirüs ve HSV tip 1 olarak belirlenmiştir. Yapılan bilimsel çalışmalarda PCR ile BOS'da viral etkenlerin saptanma oranları %5 ile %44.2 arasında izlenmektedir<sup>8-10</sup>. Bu oran, popülasyona, hasta profiline, yaşa, yönteme ve coğrafi yerleşime göre değişebilmektedir. Enterovirüs çocuklarda, HSV ve VZV ise erişkinlerde en sık saptanan viral ensefalit/menenjit etkenleridir<sup>8,9</sup>.

SSS viral enfeksiyon etkenlerini araştıran çalışma sonuçları Tablo II'de paylaşılmıştır. Çalışmamızda enterovirüs pozitifliği diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur.

Poliovirüs dışı enterovirüsler, dünyada aseptik menenjitlerin en sık görülen etkenidir. Çalışmamızda enterovirüs PCR çalışılan 865 adet BOS örneğinin 63 (%7.3)'ünde pozitiflik saptanmıştır. Olguların %29'u bir yaşın altındadır. Enterovirüs pozitifliği 2012 ve 2014 yıllarında pik yapmış ancak genotiplenme yapılmadığı için bu artışın tiplerle ilişkisi saptanamamıştır. Ulusal kaynaklar tarandığında söz konusu yıllarda enterovirüse bağlı SSS enfeksiyonlarında artışa ilişkin veri bulunamadığından salgın konusunda yorum yapılamamıştır. Enterovirüsler fekal-oral yolla bulaşarak özellikle yaz ve sonbahar aylarında etken olarak karşımıza çıksa da sporadik olgular her mevsimde görülebilmektedir<sup>13</sup>. Bu çalışmada da etkenin pozitif bulunduğu dönemler, özellikle yaz ve sonbahar ayları olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda ikinci sıklıkta HSV tip 1 saptanmış olup enfeksiyon oranı diğer çalışmalara benzer saptanmıştır (Tablo II). BOS'da HSV DNA pozitifliğini etkileyebilecek bazı faktörler bulunmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde PCR sonucu negatif olabileceğinden şüphe durumunda 3-7 gün içinde test tekrarlanmalıdır<sup>14</sup>. HSV ensefalitli hastalarda BOS PCR pozitifliği asiklovir tedavisi sonrası ortalama 15 günde negatifleşmektedir<sup>15,16</sup>. Çalışmamızda HSV tip 2 saptanmamış olup ülkemizden iki merkezde de düşük oranlar bildirilmiştir<sup>7,11</sup>. Bu durum veriler kısıtlı olmakla birlikte ülkemizde HSV tip 2 seroprevalansının düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir<sup>11</sup>. HSV DNA örneklerimizin dördünde düşük düzeyde (Ct: 38-40) saptanmış olup bu durum hastalık göstergesi olmayabilir<sup>3</sup>.

Çalışmamızda HSV ve VZV daha çok erişkinlerde ve yılın her döneminde saptanabilmiştir. Hastalarımızdan birinde olduğu gibi VZV'ye bağlı SSS enfeksiyonları döküntülerle birlikte bulunabilir<sup>8</sup>. Bir diğer hastamızda ise risk faktörlerinden sayılan lösemi ve polinöropati mevcuttur.

EBV'ye bağlı SSS enfeksiyonu sıklıkla immünsuprese hastalarda görülür. EBV'nin hastalık etkeni olup olmadığı klinik bulgular ve virüs miktarı ile birlikte değerlendirilmelidir<sup>3</sup>. EBV ensefalitlerinde genellikle BOS'da viral DNA  $\geq 500$  kopya/ml bildirilmektedir. Ancak primer EBV enfeksiyonu sonrası gelişen ve düşük viral yükte seyredabilen olgular da bulunmaktadır<sup>15</sup>. Parisi ve arkadaşları<sup>12</sup>, EBV DNA pozitif 14 hastanın 11'inde BOS'da viral DNA miktarını, kantitasyon sınırının altında saptamışlardır. Çalışmamızda EBV DNA pozitifliği saptanan hastalarda immünsupresyon bildirilmemiş olup, tümünde virüs miktarı, testin kantitasyon sınırının altında saptanmıştır. Bir hastada EBV DNA yanı sıra enterovirüs RNA pozitifliği saptanmıştır. EBV, başka bir etkene bağlı SSS enfeksiyonu sırasında akti-

Tablo II. Viral Santral Sinir Sistemi Enfeksiyon Etkenleri ile İlgili Kaynakların Verileri

	Adenovirüs	EBV	Enterovirüs	CMV	HSV			HHV-6	VZV
					HSV tip 1	HSV tip 2	HSV tip 2		
Mevcut çalışma	%0.6 (5/882)	%3 (3/100)	%7.3 (63/865)	%2.2 (2/92)	%1.3 (14/1038)	%0 (0/1038)	-	%0.8 (4/496)	
Zeytinöğlü ve arkadaşları <sup>11</sup>	-	%4.35 (22/506)	%3.37 (6/178)	%3.28 (19/580)	%1.8 (24/1333)	%0.08 (1/1333)	%1.05 (5/478)	%0.46 (1/216)	
Can Sarinoğlu ve arkadaşları <sup>7</sup>	%1 (4/405)	%3.6 (11/308)	%1.8 (8/447)	%0.4 (1/271)	%1.7 (12/721)	%0.2 (2/697)	-	-	
Kleines ve arkadaşları <sup>1</sup>	-	%1.6 (39/2449)	%0.4 (10/2364)	%0.2 (5/2514)	%1.24* (37/2364)	-	%0.17 (4/2417)	%1.3 (34/2624)	
Bhaskaran ve arkadaşları <sup>10</sup>	-	%19 (35/184)	-	%2.9 (7/241)	%1.9* (16/822)	-	-	%6.8 (18/264)	
Parisi ve arkadaşları <sup>12</sup>	-	%4.3 (14/325)	%4.3 (15/349)	%0.3 (1/354)	%4.6* (23/496)	-	-	%2.8 (12/426)	

HSV: Herpes simpleks virüs; VZV: Varisella Zoster virüs; EBV: Epstein-Barr virüs; CMV: Sitomegalovirüs

\* HSV tip ayrımı bildirilmemiştir.

vasyon kazanarak replike olabilmektedir<sup>17</sup>. Mevcut enflamasyonun EBV reaktivasyonunu tetikleyebileceği ya da intratekal alana geçen B lenfositlerinde bulunan latent virüsün saptanabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur<sup>18</sup>.

Çalışmamızda BOS'ta adenovirüs pozitifliği saptanan beş hastadan birinde SSS'ye yayılmadan sorumlu olabilecek adenovirüs konjunktiviti mevcuttur. De Ory ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>2</sup> da adenoviral konjunktivit ile eş zamanlı serebellit bildirilmiştir. Adenovirüslere bağlı menenjit genel olarak immünsuprese hastalarda dissemine enfeksiyonunun komplikasyonu olarak görülmektedir. Primer SSS enfeksiyonu gelişmesi nadirdir<sup>2</sup>.

CMV pozitifliği saptanan bir olguda hidrosefali ve ventriküloperitoneal şant mevcuttur. Şanlı olgularda genellikle virüs dışı etkenler enfeksiyon nedenidir. Hastada saptanan CMV pozitifliği, reaktivasyona veya primer enfeksiyona bağlı olabilir.

Bu çalışmanın kuvvetli yönü yedi yıllık sürede 1185 hastadan elde edilen verileri değerlendirmesidir. Bu sayede özellikle enterovirüs için yıllara bağlı değişiklikler değerlendirilebilmiştir. Çalışmanın kısıtlılığı, hastaların hepsinde panelde yer alan testlerin tümünün çalışılmamış olması ve retrospektif değerlendirmeye bağlı olarak klinik veriye ulaşımın sınırlı olmasıdır.

Viral SSS enfeksiyonlarına pek çok virüs neden olabilmektedir. Bu çalışmada BOS'da viral etkenlerin pozitiflik oranı %7.7'dir. Bu düşük oran klinisyenin test istem seçimiyle ilişkili olabilir. SSS enfeksiyonları tanısında sendromik testlerin kullanılması viral etkenlerin saptanmasında artış sağlayabilir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Kleines M, Scheithauer S, Schiefer J, Häusler M. Clinical application of viral cerebrospinal fluid PCR testing for diagnosis of central nervous system disorders: a retrospective 11-year experience. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80(3):207-15.
2. de Ory F, Avellon A, Echevarria JE, Sanchez-Seco MP, Trallero G, Cabrerizo M, et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol* 2013;85(3):554-62.
3. Parisi SG, Basso M, Del Vecchio C, Andreis S, Franchin E, Bello FD, et al. Virological testing of cerebrospinal fluid in children aged less than 14 years with a suspected central nervous system infection: A retrospective study on 304 consecutive children from January 2012 to May 2015. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(4):588-96.
4. Stranska R, Schuurman R, Vos MD, van Loon AM. Routine use of a highly automated and internally controlled real-time PCR assay for the diagnosis of herpes simplex and varicella zoster virus infections. *J Clin Virol* 2004;30(1):39-44.
5. Hawrami K, Breuer J. Development of a fluorogenic polymerase chain reaction assay (TaqMan) for the detection and quantitation of varicella-zoster virus. *J Virol Methods* 1999;79(1):33-40.
6. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P. Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by real-time PCR. *J Med Virol* 2003;70(2):228-39.

7. Can Sarınoğlu R, Sağlık İ, Mutlu D, Özhak Baysan B, Ögünç D, Çolak D. Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinden Saptanan Viral Etkenler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46(4):152-8.
8. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, 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.
9. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43(12):1565-77.
10. 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(3):236-40.
11. Zeytinoğlu A, Erensoy S, Sertöz R, Altuğlu İ, Çiçek C, Kayın M, et al. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında viral etiolojinin İzmir'de bir üniversite hastanesinin yedi yıllık verileri üzerinden değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2017;51(2):127-35.
12. Parisi SG, Basso M, Del Vecchio C, Andreis S, Franchin E, Dal Bello F, et al. Viral infections of the central nervous system in elderly patients: a retrospective study. *Int J Inf Dis* 2016;44:8-10.
13. Şensoy G, Sel K, Özkaya E, Çuhahı Çalır B, Vidinlisan S, Doğançlı L. Enteroviral meningitidis in children in Turkey. *Cent Eur J Med* 2009;4(2):253-8.
14. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Learing AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57(8):1114-28.
15. Kamei S, Takasu T, Morishima T, Mizutani T. Serial changes of intrathecal viral loads evaluated by chemiluminescence assay and nested PCR with aciclovir treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Intern Med* 2004;43(9):796-801.
16. Schloss L, Falk KI, Skoog E, Brytting M, Linde A, Aurelius E. Monitoring of herpes simplex virüs DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 2009;81(8):1432-7.
17. Weinberg A, Bloch KC, Li S, Tang YW, Palmer M, Tyler KL. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. *J Infect Dis* 2005;191(2):234-7.
18. Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, Richardson S, Tellier R, Petric M et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neuro* 2006;21(5):384-91.