

## Osmangazi Journal of Medicine

e-ISSN: 2587-1579

### Bir Üniversite Hastanesinde Menenjit Ön Tanılı Hastalarda HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6 ve HHV-7 Etkenlerinin Araştırılması

Investigation of HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6 and HHV-7 Agents in Patients with Pre-diagnosis of Meningitis in a University Hospital

<sup>1</sup>Burak Ezer, <sup>2</sup>Mehmet Özdemir

<sup>1</sup>Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

#### ORCID ID of the authors

BE. [0000-0003-1217-2080](https://orcid.org/0000-0003-1217-2080)

MÖ. [0000-0002-9316-771X](https://orcid.org/0000-0002-9316-771X)

#### Correspondence / Sorumlu yazar:

Burak EZER

Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, Türkiye

e-mail: [dr.burakezer@gmail.com](mailto:dr.burakezer@gmail.com)

**Abstract:** Meningitis is one of the most important causes of morbidity and mortality in underdeveloped and developing countries. The distribution of meningitis agents varies depending on many factors such as age, season, geographical region and socioeconomic level. The aim of this study was to investigate the distribution of viral meningitis agents in patients with pre-diagnosed meningitis in a university hospital. Between 01.04.2019-01.04.2024, 1588 patients with a prediagnosis of meningitis admitted to various outpatient clinics and wards were included in the study. Cerebrospinal fluid (CSF) obtained from the patients was analyzed for viral agents by polymerase chain reaction (PCR) method. In our study, 17 (1.07%) patients were positive for HHV-7, 13 (0.81%) for EBV, 10 (0.60%) for HHV-6, 8 (0.50%) for HSV-1, 7 (0.44%) for CMV, 6 (0.37%) for VZV and 3 (0.18%) for HSV-2. Knowing the frequency and distribution of meningitis agents that vary according to geographical regions is important for appropriate empirical treatment. With the multiplex PZR method, many pathogens can be investigated simultaneously and the causative agents can be identified. It is very important to have information about the distribution of meningitis agents in our country by increasing the number of molecular epidemiologic studies.

**Keywords:** Viral Meningitis, Multiplex PZR, Epidemiology, Herpesvirus, Cerebrospinal Fluid

**Özet:** Menenjit gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Menenjit etkenlerinin dağılımı yaş, mevsim, coğrafi bölge, sosyoekonomik düzey gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Bu çalışmanın amacı, bir üniversite hastanesindeki menenjit ön tanılı hastalarda viral menenjit etkenlerinin dağılımının araştırılmasıdır. Çalışmaya 01.04.2019-01.04.2024 tarihleri arasında çeşitli poliklinik ve servislere başvuran menenjit ön tanılı 1588 hasta dahil edildi. Hastalardan alınan beyin omurilik sıvısında (BOS), polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) metoduyla viral etkenler araştırıldı. Çalışmamızda 17 (%1,07) hastada HHV-7, 13 (%0,81) hastada EBV, 10 hastada HHV-6 (%0,60), 8 (%0,50) hastada HSV-1, 7 (%0,44) hastada CMV, 6 (%0,37) hastada VZV, 3 (%0,18) hastada HSV-2 pozitif saptandı. Coğrafi bölgelere göre değişiklik gösteren menenjit etkenlerin sıklığını ve dağılımını bilmek uygun ampirik tedavi açısından önem arz etmektedir. Multipleks PZR metoduyla birçok patojen aynı anda araştırılarak etkenler tespit edilebilmektedir. Moleküler epidemiyolojik çalışmaların sayısı artırılarak ülkemizdeki menenjit etkenlerinin dağılımı hakkında bilgi sahibi olabilmek oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Viral Menenjit, Multipleks PZR, Epidemiyoloji, Herpesvirus, Beyin Omurilik Sıvısı

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Cihaz ve İlaç Dışı Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no:2024/5154, Tarih: 06.09.2024).

**Hakem Değerlendirmesi:** Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

**Onam:** Yazarlar retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan inzalı onam almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Telif Hakkı Devir Formu:** Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

**Yazar Katkısı:** Konsept: BE, MÖ. Veri Toplama veya İşleme: BE, MÖ. Analiz veya Yorum: BE, MÖ. Literatür Taraması: BE, MÖ. Yazma: BE, MÖ

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Yazarlar bu

Received : 06.10.2024

Accepted : 10.02.2025

Published : 12.02.2025

**How to cite/ Atf için:** Ezer B, Özdemir M, Bir Üniversite Hastanesinde Menenjit Ön Tanılı Hastalarda HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6 ve HHV-7 Etkenlerinin Araştırılması, Osmangazi Journal of Medicine, 2025;47(2):

## 1. Giriş

Menenjit zamanında tanı ve tedavi gerektiren, komplikasyonları yüksek, etkenin türüne bağlı olarak solunum, fekal-oral ve kan yoluyla yayılabilen; doğrudan sinir sistemine invazyon gösterebilen ayrıca vektör aracılığıyla da bulaşabilen bir hastalıktır. Menenjit etiolojisinde en sık bakteri ve virüsler rol oynar. Özellikle viral menenjitler, gelişmekte olan ülkelerde yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olmasından dolayı en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (1). Viral menenjitlerin genellikle 1 yaşından küçük çocuklarda görülmesiyle beraber ateş, baş ağrısı, ense sertliği, gastroenterit, iştahsızlık, döküntü gibi diğer viral enfeksiyonlarda da görülebilen klinik belirtiler oldukça sık tespit edilir (1,2). Aseptik menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen meninks adı verilen zarların iltihaplanmasıdır. Aseptik menenjitin enfeksiyöz ve enfeksiyöz dışı birçok nedeni vardır. Aseptik menenjite genellikle virüsler yol açarken nadiren kısmen tedavi edilmiş bakteriler de neden olabilmektedir (3). Literatürde tüm yaş gruplarında en sık viral menenjit etkeni olarak Enterovirus (EV) bildirilmiş olup, Herpes simpleks virus (HSV) -1, HSV-2, Human Herpes Virus (HHV)-6, HHV-7, Varicella zoster virus (VZV), Sitomegalovirus (CMV) viral menenjitlerde en sık tespit edilen patojenlerdir (4-7). Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşısıyla birlikte kabakulak menenjitlerinin görülme sıklığında önemli bir düşüş saptanmıştır (1). Viral menenjit ön tanısı alan hastaların %50-60'ında etiyojik ajanın tespit edilemediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (8,9). Viral menenjitlerin etiyojik dağılımı; yaşa, coğrafi bölgelere, mevsimlere, genetik yapıya ve sosyoekonomik koşullara bağlı olarak değişmektedir (10). Menenjit vakalarının çoğunda etken saptanmadan hızlı bir şekilde ampirik tedaviye başlanması gerekmektedir. Toplum kaynaklı HSV meningoensefalitinde, erken ve hızlı bir şekilde başlanan asiklovir tedavisi, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Tedavi ne kadar hızlı başlatılırsa nörolojik sekellerin ve ölüm oranlarının o kadar düşük olduğu gözlenmektedir. Özellikle tedavinin ilk 48 saati içinde intravenöz asiklovir tedavisi, hastalık seyrinin olumlu etkilenmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Tedavi edilmediği takdirde HSV ensefalitinin mortalite oranı %70'lere kadar çıkabilmekte iken asiklovir tedavisi ile bu oran %20-30 seviyelerine inmekte ve sağ kalımda belirgin bir iyileşme sağlanmaktadır (11). Uygulanacak olan ampirik antimikrobiyal tedavi, hastanın yaşına ve hastanın bulunduğu coğrafi bölgedeki en sık görülen patojenlere uygun olarak başlanmalıdır (12).

Bu çalışmanın amacı, hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak araştırılan menenjit ön tanılı hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) numunelerinde saptanan viral etkenlerin incelenmesidir.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza menenjit şüpheli hastalardan alınan BOS numunelerinden Nisan 2019-Mart 2024 ayları arasında multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışılmış olan hastalar dahil edildi.

BOS numunelerinde saptanan viral patojenler hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak araştırılarak dahil edildi. 1588 örneğin 486'sı 18 yaş altında, 1102'si 18 yaş üzerindedir. Klinisyenler tarafından en az 1 mililitre olacak şekilde steril tüpe alınan BOS numuneleri, aşırı atmosfer değerlerine (<18°C veya >37°C) veya güneş ışığına maruz kalmasına izin verilmeden en kısa sürede laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvar çalışması yapılanaya kadar BOS numuneleri, üretici firma ve kılavuzların önerileri doğrultusunda 24 saate kadar +4°C'de, 24 saatten sonra -80°C'de saklandı. Viral RNA izolasyonu, Viral DNA and RNA Ribospin™ vRD Extraction (GeneAll, Güney Kore) kiti kullanılarak yapıldı. BOS örneklerindeki viral etkenlerin dağılımı PZR yöntemi ile araştırıldı. Allplex Meningitis-V1 Assay (Seegene, Güney Kore) kiti kullanılarak HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 patojenleri BIO-RAD CFX96 (California, ABD) PZR cihazında araştırıldı.

### 2.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler bilgisayara aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi. Yaşlar arasındaki istatistiksel fark ki-kare testi kullanılarak belirlendi.

## 3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1588 BOS numunesinin, 825'i (%51,9) erkeklere, 763'ü (%48,1) kadınlara aitti. 1588 BOS numunesinin 64'ünde (%4,03) viral patojen saptandı. Çalışmamızdaki hastalarda en küçük yaş 0, en yüksek yaş 91, medyan yaş 18 olarak tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 27,76 olarak saptandı. 18 yaş altı 486 hastanın 7'sinde (%1,44); 18 yaş üstü 1102 hastanın 57'sinde (%5,17) viral menenjit patojen pozitifliği saptandı. Erişkin yaş grubundaki viral menenjit etken pozitifliğinin yüksekliği çocuk

yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ). Çocuk ve erişkin yaş grubunun ikisinde de en sık etken olarak HHV-7 saptandı.

HSV-1, 7 (%0,44) hastada CMV, 6 (%0,37) hastada VZV, 3 (%0,18) hastada HSV-2 pozitif saptandı (Tablo-1).

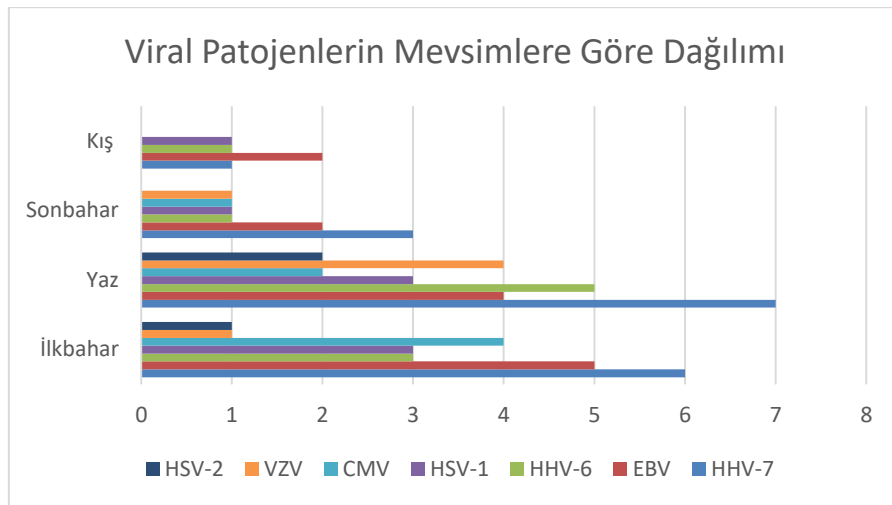
17 (%1,07) hastada HHV-7, 13 (%0,81) hastada EBV, 10 hastada HHV-6 (%0,60), 8 (%0,50) hastada

**Tablo 1.** Viral Etkenlerin Pozitiflik Yüzdeleri (%)

Etken	Pozitif n (%)
HHV-7	17 (%1,07)
EBV	13 (%0,81)
HHV-6	10 (%0,62)
HSV-1	8 (%0,50)
CMV	7 (%0,44)
VZV	6 (%0,37)
HSV-2	3 (%0,18)
Toplam	64 (%4,03)

İki hastada HHV-7 ve EBV pozitifliği, iki hastada HHV-7 ve VZV pozitifliği, bir hastada HHV-7 ve HSV-2 pozitifliği, bir hastada CMV ve EBV pozitifliği, bir hastada EBV ve VZV pozitifliği, bir hastada ise HHV-7, HSV-2 ve VZV pozitifliği aynı anda saptandı.

Viral patojenlerin mevsimlere göre dağılımına Şekil-1’de yer verildi.



**Şekil 1.** Viral patojenlerin mevsimlere göre dağılımı

Birden fazla viral menenjit etkeni saptanan dokuz hastanın dördünde immunsupresyona açan malignite öyküsü yer almakla beraber; CMV saptanan yedi hastanın üçünde malignite öyküsü, birinde ise transplantasyon öyküsü mevcuttu. Viral menenjit saptanan BOS numunelerinin glikoz ve protein

düzeylerinin Ortalama±Standart Sapma (Ort±SD) değerlerine Tablo-3’te yer verilmiştir. Laboratuvarımızda BOS glikoz düzeyinin referans aralığı 40-70 mg/dl, protein düzeyinin referans aralığı 15-45 mg/dl’dir.

**Tablo 2.** Viral Patojen Saptanan BOS Numunelerinin Glikoz ve Protein Düzeyleri

Viral Patojenler	Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Biyokimyasal Özellikleri		
	Glikoz Düzeyi (Ort±SD)	Protein Düzeyi (Ort±SD)	Hücre sayımı (mm <sup>3</sup> ) (Ort±SD)
HHV-7	58,88 ±11,43	41,47 ±19,42	358,82 ±127,76
EBV	58,53±14,50	36,15±16,64	338,46±104,39
HHV-6	60,00±11,95	35,2±15,40	320,00±78,88
HSV-1	51,25±7,70	55,00±26,52	375,00±70,71
CMV	51,71±10,06	51,85±26,97	357,14±97,59
VZV	56,71±19,83	38,66±14,98	440,00±207,36
HSV-2	47,33±14,22	47,33±16,44	333,33±152,75

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Viral menenjitlerde, BOS'tan yapılan Gram boyama ve kültür teknikleriyle patojen saptanamaz. Genellikle lenfosit ve protein artışıyla tespit edilir (13). Moleküler yöntemlerden Multiplex PZR yönteminin tanıda sık kullanılmasına rağmen ABD'de %81,5, Katar'da %62, Birleşik Krallık'ta %42 oranında BOS numunelerinde herhangi bir patojen saptanamamıştır (14-16). Literatürde, patojen izole edilemeyen menenjit vakalarının sayısındaki fazlalığın, multiplex PZR kitleriyle araştırılan virüs ve bakteri tiplerinin sınırlı olmasından kaynaklandığı belirtilmektedir (15-18). Çalışmamızda kullanılan ticari kitten dolayı Enterovirus ve bakteriyel etkenlerin saptanamamasından dolayı pozitiflik oranlarının tespit edilenden daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde menenjit vakalarındaki HSV pozitifliği %1-3 arasında bildirilmektedir (19). Sarınoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada en sık etkenler %34,2 ile HSV-1, %22,8 ile EV olarak tespit edilmiştir (20). İzmir'de yapılan bir çalışmada da en sık etken olarak %15 ile EBV bulunmuştur (21). Samsun'da yapılan bir çalışmada ise en sık etken olarak %20 ile HSV-1 bulunmuştur (22). Bölgemizde başka bir merkezde yapılmış olan bir çalışmada ise en sık etken olarak %6,5 ile Enterovirus saptanmış olup, %5 ile HSV-1, %2,5 ile HHV-6, %0,5 ile HSV-2 en sık tespit edilen patojenler olmuştur (19).

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada menenjit etkenleri olarak %25 EV, %7,9 HHV-6, %1,3 CMV, %3,8 VZV, %0,8 HSV-2 pozitifliği saptanmıştır (23). Mısır'da yapılan bir çalışmada da sırasıyla en sık EV, HSV-1, EBV, HSV-2 saptanmıştır (24). Literatürde, viral menenjit etken dağılımının coğrafi bölgelerde farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. EV'den sonra Fransa, İngiltere, İspanya, ABD gibi gelişmiş ülkelerde ikinci en sık etken HSV olarak

tespit edilmiştir (7,8,25). 2021 yılında Katar'da yapılmış olan bir çalışmada da en sık etkenler sırasıyla EV, Adenovirus, HSV-1 ve HSV-2 olarak saptanmıştır (26). Bizim çalışmamızda kullanılan ticari kitin içeriğinde Enterovirus olmamasından dolayı, en sık pozitiflik sırasıyla HHV-7 (%1,07), EBV (%0,81), HHV-6 (%0,62) olarak tespit edilmiştir. Literatürde viral menenjit tanısında kullanılması gereken altın standart yöntemin viral DNA veya RNA tespiti yapan PZR olması gerektiği belirtilmektedir (27). Pediatrik hasta grubunda yapılmış olan bir çalışmada Enterovirus menenjitlerinde etken saptamada RT-PZR yönteminin duyarlılığı %100 saptanırken viral kültür duyarlılığı %38 saptanmış olup, yine Parechovirus menenjit vakalarında yapılan başka bir çalışmada ise patojeni tespit etmede RT-PZR yönteminin duyarlılığı %100 olarak belirlenirken viral kültürde etken saptanamamıştır (28). HIV, kabakulak, herpes, arbovirus menenjit vakalarında tanıda serolojik testler kullanılabilir. Ancak hastalığın erken evrelerinde sonuçların negatif olabileceği unutulmamalı yaklaşık iki hafta sonra ikinci bir numuneyle olası viral menenjit etkenleri araştırılmalıdır (29,30). Hastanemizde kullanılan ticari kit içeriğinden dolayı viral menenjit ön tanı pediatrik hastaların BOS numunelerinin birçoğunun dış merkeze gönderilmesi nedeniyle ve ülkemizdeki başarılı aşı çalışmaları sayesinde, çalışmamızda yer alan erişkin yaş grubunda viral menenjit etken pozitifliği saptama oranı çocuk yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek saptanmıştır.

Literatürde viral menenjit vakalarının en sık ilkbahar ve yaz aylarında, bakteriyel menenjit vakalarının ise kış aylarında artış gösterdiği bildirilmektedir (19,31). Bizim çalışmamızda da viral menenjit etken

pozitifliği en sık ilkbahar ve yaz aylarında tespit edilmiştir.

Menenjit ön tanı hastalarda BOS numunelerinin biyokimyasal özellikleri incelendiğinde glikoz seviyesinin normal, protein düzeylerinin ise normal veya yüksek olması viral menenjit tanısını desteklemektedir (32). Bizim çalışmamızda da viral patojen saptanan BOS numunelerinin biyokimyasal özellikleri viral menenjit bulguları lehine saptanmıştır.

Literatürde en sık viral menenjit etkeni olarak Enterovirüs bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda en sık viral menenjit etkeni olarak HHV-7 saptanmasının kullandığımız ticari PZR kitinin Enterovirus ve bakteriyel etkenleri saptayamamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yeni nesil dizileme metodları son yıllarda virüsler dahil birçok patojeni tespit edebilmek için çeşitli

çalışmalarda kullanılmıştır. Bu metodun menenjit tanısında kullanılmasıyla ilgili literatürde henüz fikir birliği sağlanamamış olup, daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (30).

Sonuç olarak menenjit; gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Erken tanı için genelde multipleks PZR metodu kullanılmaktadır. Ticari olarak kullanılan kitin tespit edebileceği virüs ve bakteri türlerinde farklılıklar olabilmektedir. Mümkünse hem viral hem de bakteriyel etkenleri beraber tespit edebilen geniş panelli ticari kitler tercih edilmelidir. Çalışmamızın, menenjit etkenlerinin dağılımıyla ilgili yapılacak moleküler epidemiyolojik çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Meningitis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis> Available : 06.01.2025
2. Rorabaugh ML, Berlin LE, Heldrich F, Roberts K, Rosenberg LA, Doran T, et al. Aseptic meningitis in infants younger than 2 years of age. Acute illness and neurologic complications. *Pediatrics*. 1993;92:206–11.
3. Tanır G. Viral Meningitis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2011;7(4):34-9
4. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology*. 2011;411:288–305. 10.1016/j.virol.2010.12.014.
5. Tognarelli EI, Palomino TF, Corrales N, Bueno SM, Kalergis AM, González PA. Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses. *Front Cell Infect Microb*.2019;9:127.
6. Davidkin I, Jokinen S, Paananen A, Leinikki P, Peltola H. Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. *J Infect Dis*.2005;191:719–23. 10.1086/427338.
7. Jarrin I, Sellier P, Lopes A, Morgand M, Makovec T, Delcey V, et al.. Etiologies and management of aseptic meningitis in patients admitted to an internal medicine department. *Medicine*. 2016;95:e2372.
8. De Ory F, Avellon A, Echevarria J, Sánchez-Seco M, Trallero G, Cabrerizo M, et al.. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol*. 2013;85:554–62.
9. Calleri G, Libanore V, Corcione S, Rosa FGD, Caramello P. A retrospective study of viral central nervous system infections: Relationship amongst aetiology, clinical course and outcome. *Infection*. 2017;45:227–231.
10. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Menenjitler: Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler), Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi: Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi: 2017.
11. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*.. 2011;11(2):79.
12. Petersen PT, Bodilsen J, Jepsen MPG, Larsen L, Storgaard M, Hansen BR, Helweg-Larsen J, Wiese L, Lüttichau HR, Andersen CØ, Nielsen H, Brandt CT; Danish Study Group of Infections of the Brain (DASGIB). Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis. *Brain*. 2023;146(9):3816-3825.
13. Shukla B, Aguilera EA, Salazar L, Wootton SH, Kaewpoowat Q, Hasbun R. Aseptic meningitis in adults and children: diagnostic and management challenges. *J Clin Virol* 2017;94:110–4.
14. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, Geretti AM, Michael BD, Beeching NJ, et al.. Incidence,



- aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:992–1003.
15. Ben Abid F, Abukhattab M, Ghazouani H, Khalil O, Gohar A, Al Soub H, et al. Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. *Int J Infect Dis.* 2018;73:85–90.
  16. Tan CS, Korálnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9:425–37.
  17. Behzad-Behbahani A, Klapper PE, Valley PJ, Cleator GM, Bonington A. BKV-DNA and JCV-DNA in CSF of patients with suspected meningitis or encephalitis. *Infection.* 2003;31:374–8.
  18. Bogdanovic G, Priftakis P, Hammarin A-L, Söderström M, Samuelson A, Lewensohn-Fuchs I, et al. Detection of JC virus in cerebrospinal fluid (CSF) samples from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy but not in CSF samples from patients with herpes simplex encephalitis, enteroviral meningitis, or multiple sclerosis. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1137–8.
  19. Akkaya O, Güvenç Hİ, Güzelant A, Kaya M, Yüksekaya Ş, Opuş A, ark. Menenjit Etkenlerinin Real-time PZR Yöntemiyle Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2017;47(3):131-37.
  20. Sarinoğlu RC, Sağlık İ, Mutlu D, ve ark. Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinden Saptanan Viral Etkenler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016; 6(4):152-158
  21. Soyler M, Altuğlu İ, Sertöz R, ve ark. Ege Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran santral sinir sistemi enfeksiyonu olgularında saptanan viral etkenler. *Ege Tıp Dergisi.* 2014; 53(2):65-70.
  22. Çaycı YT, Daştan MSE, Vural DG, Bilgin K, Birinci A. Menenjit Etkenlerinin Araştırılması. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2021;5(2):98-104.
  23. Aldriweesh MA, Shafaay EA, Alwatban SM, Alkethami OM, Aljuraisi FN, Bosaeed M, Alharbi NK. Viruses Causing Aseptic Meningitis: A Tertiary Medical Center Experience With a Multiplex PZR Assay. *Front Neurol.* 2020;11:602267.
  24. Roshdy WH, Kandeil A, Fahim M, Naguib NY, Mohsen G, Shawky S, Abd El-Fattah MM, Naguib A, Salamony A, Shamikh YI, Moawad M, Guindy NE, Khalifa MK, Abbas E, Galal R, Hassany M, Ibrahim M, El-Shesheny R, Asem N, Kandeil A. Epidemiological characterization of viral etiological agents of the central nervous system infections among hospitalized patients in Egypt between 2016 and 2019. *Virology.* 2023 Aug 2;20(1):170
  25. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology.* 2006;66:75–80.
  26. Mathew S, Al Khatib HA, Al Ansari K, Nader J, Nasrallah GK, Younes NN, Coyle PV, Al Thani AA, Al Maslamani MA, Yassine HM. Epidemiology Profile of Viral Meningitis Infections Among Patients in Qatar (2015-2018). *Front Med (Lausanne).* 2021;8:663694.
  27. Verstrepen WA, Kuhn S, Kockx MM, Van De Vyvere ME, Mertens AH. Rapid detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid specimens with a novel single-tube real-time reverse transcription-PZR assay. *J Clin Microbiol.* 2001 Nov;39(11):4093-6. doi: 10.1128/JCM.39.11.4093-4096.2001. PMID: 11682535; PMCID: PMC88492. De Crom S, et al. Prospective comparison of the detection rates of human enterovirus and parechovirus RT-qPZR and viral culture in different pediatric specimens. *J Clin Virol.* 2013;58(2):449–454. doi: 10.1016/j.jcv.2013.07.017.
  28. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Marttila RJ, Kotilainen P. Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 1;40(7):982-7. doi: 10.1086/428581. Epub 2005 Mar 4. PMID: 15824990.
  29. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2005;72(1):57–63. doi: 10.1007/BF02760582.
  30. Poplin V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med.* 2020;14(6):459–479.
  31. Aladağ Çiftdemir N, Duran R, Vatansver Özbek Ü, Hançerli Törün S, Acunaş B, Ünal Şahin N. Meningokoksemi: aynı coğrafyada farklı serotipler. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(1):163-170.
  32. Beckham JD, Tyler KL, editors. *Encephalitis. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 7th ed. 2010, 1244.