

# Türkiye’de Son On Yılda Saptanan Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarında Viral Etkenlerin Değerlendirilmesi ve Bibliyometrik Analizi\*

## Evaluation and a Bibliometric Analysis of Viral Factors in Central Nervous System Infections Detected in the Last Ten Years in Turkey

Berke Gökçılıç\*<sup>1</sup>, Candan Çiçek\*\*<sup>2</sup>, Aysin Zeytinoğlu\*\*<sup>2</sup>, Ekin Kartal\*<sup>1</sup>

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atf/Cite as:** Gökçılıç 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.

### Öz

**Amaç:** Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, erken tanı/tedavinin kritik derecede önemli olduğu, ciddi sekellere neden olabilen bir klinik tablo olup virüsler, saptanan başlıca etkenler arasındadır. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının belirlenmesinde nükleik asit testleri altın standart olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, son on yılda Türkiye’de beyin-omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle viral etkenlerin araştırıldığı çalışmalar değerlendirilmiştir ve bibliyometrik analizi yapılmıştır.

**Yöntem:** 1.1.2010 ve 1.1.2020 tarihleri arasında iki ulusal (Ulakbim, Dergipark) ve dört uluslararası (PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science) veri tabanına ek olarak iki ulusal ve iki uluslararası kongre bildirileri taranmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 33 çalışmadan 12.669 BOS örneği dâhil edilmiştir. En fazla yayın yapan dergi dört çalışmayla Mikrobiyoloji Bülteni’dir. En çok BOS örneği İzmir’de toplanmış (n=5566), en fazla yayını dörder çalışmayla Ankara, Ege ve Hacettepe üniversiteleri yapmıştır. Yapılan çalışma sayısı yıllarla artış eğilimindedir. Çalışmalarda saptanan başlıca viral etkenlerin yüzdelerin aritmetik ortalamaları enterovirüs, herpes simpleks virüs, insan herpesvirüs 6 ve 7, adenovirüs, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, varisella zoster virüs, insan parechovirüs ve parvovirüs B19 için sırasıyla %2.64, %2.58, %1.90, %0.41, %1.71, %1.57, %1.24, %0.83, %0.47 ve %0.05 olarak hesaplanmıştır.

**Sonuç:** Yapılan bibliyometrik analiz ile Türkiye’deki viral SSS enfeksiyonları sıklığına dair yapılan araştırmaların son on yıldaki durumu incelenmiş ve saptanan etkenler değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler konunun bilimsel literatürdeki yerinin tanımlanmasında ve moleküler yöntemlerin kullanımının arttığı, klinikle eşgüdümü, yeni ve daha güvenilir epidemiyolojik verilerle karşılaştırılmasında yararlı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Viral santral sinir sistemi enfeksiyonu, polimeraz zincir reaksiyonu, bibliyometri

### ABSTRACT

**Objective:** Central nervous system (CNS) infections are clinical entities that can lead to serious sequelae in which early diagnosis/treatment is critical and viruses are among the main causative factors detected. Nucleic acid tests are used as the gold standard in determining CNS infections. In this study, studies from Turkey investigating viral agents from cerebrospinal fluid (CSF) samples by polymerase chain reaction method in the last decade have been evaluated and a bibliometric analysis was conducted.

**Method:** Two national (Ulakbim, Dergipark) and four international (PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science) databases as well as two national and two international congress abstracts published between 1.1.2010-1.1.2020 were searched.

**Results:** A total of 12669 CSF samples from 33 studies were included in the analysis. The highest number of publications was identified in Mikrobiyoloji Bülteni (n=4). The highest number of CSF samples was collected in Izmir (n=5566). Ankara, Ege, and Hacettepe Universities conducted the highest number of studies (4 each). The number of studies tends to increase over the years. The arithmetic means of the percentages calculated for enterovirus, herpes simplex virus, human herpesvirus 6, human herpesvirus 7, adenovirus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, varicella-zoster virus, human parechovirus, and parvovirus B19 were 2.64%, 2.58%, 1.90%, 0.41%, 1.71%, 1.57%, 1.24%, 0.83%, 0.47%, and 0.05%, respectively.

**Conclusion:** The bibliometric analysis performed, analyzed the status of research studies on the incidence rates of viral CNS infections in Turkey, and the viral factors detected were evaluated. The data obtained will be useful in defining the place of the subject in scientific literature and in comparing with the new and more reliable epidemiological data being in coordination with clinical process where the molecular techniques were used increasingly.

**Keywords:** Viral central nervous system infection, polymerase chain reaction, bibliometrics

**Alındığı tarih / Received:**

18.07.2020 / 18.July.2020

**Kabul tarihi / Accepted:**

03.12.2020 / 03.December.2020

**Yayın tarihi / Publication date:**

31.03.2021 / 31.March.2021

### ORCID Kayıtları

B. Gökçılıç 0000-0001-7011-6015

C. Çiçek 0000-0002-3486-8305

A. Zeytinoğlu 0000-0003-4174-9539

E. Kartal 0000-0002-5399-637X

✉ berkegokkilic@gmail.com

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti’ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

## GİRİŞ

Santral sinir sistemi enflamasyonunun en sık sebebi enfeksiyonlardır ve bu enfeksiyonların başlıca etkenleri arasında virüsler bulunmaktadır<sup>(1)</sup>. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarından özellikle ensefalit olgularının büyük bir kısmının etiyojisi belirlenememektedir<sup>(2-6)</sup>. Viral menenjit olguları genellikle selim seyrederken, ensefalit ciddi komplikasyonları olabilen, erken tanı ve tedavisi sağlanmadığında yüksek mortalite oranları ve sekellerle seyreden bir tablodur<sup>(7)</sup>. Bu nedenle SSS enfeksiyonlarına yönelik gelişmiş epidemiyolojik verilerin oluşturulması hastalığa klinik yaklaşımın da gelişmesi ve toplum sağlığının korunması açısından önemlidir.

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının etiyojisinin belirlenmesinde nükleik asit testleri altın standarttır<sup>(8)</sup>. Son yıllarda moleküler yöntemlerin ve panellerin kullanımının yaygınlaşmasıyla bu etkenlerin saptanması kısa sürede daha kolay bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu nedenle polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi yöntemler, erken tanı ve tedavinin özellikle önem arz ettiği bu hastalık grubunda yarar sağlamaktadır.

Ülkemizde SSS enfeksiyonlarının insidansına ilişkin epidemiyolojik veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada da son on yılda Türkiye’de SSS enfeksiyonlarına dair BOS örneklerinden PZR ile viral etkenlerin araştırıldığı çalışmalar sistematik bir şekilde taranmış, bibliyometrik analizi yapılmış ve saptanan etkenlerin sıklıkları incelenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaların Dışlama/Dâhil Edilme Kriterleri: Derlemeye dâhil edilen çalışmaların hepsinin konuyla ilgili gerekli etik kurul izinleri vardır.

1 Ocak 2010 itibarıyla 1 Ocak 2020 tarihine kadarki süreçte yayınlanmış, BOS örneklerinden PZR ile viral etkenlerin araştırıldığı prospektif ve retrospektif kesitsel çalışmalar dikkate alınarak bu amaçla

Ulakbim, Dergipark, PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science (WoS) veritabanları yanı sıra SCI endeksli Türk dergilerinden Mikrobiyoloji Bülteni, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi ve Klimik Dergisi taranmıştır. Ulakbim, Dergipark ve Google Scholar’da ‘ensefalit’, ‘menenjit’, ‘santral/merkezi sinir sistemi enfeksiyonu’ anahtar kelimeleriyle arama yapılmış; PubMed, Web of Science ve Scopus’ta ise ‘encephalitis’, ‘meningitis’ ve ‘central nervous system infection’ anahtar kelimeleri kullanılmıştır. PubMed’de ayrıca ‘viral’ ve ‘Turkey’ anahtar kelimeleri eklenmiştir. Scopus taramasında ‘Region/Territory’ kısmında Türkiye işaretlenmiştir. Yine aynı tarihler arasındaki Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (TMC), Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD), ‘European Society of Clinical Virology’ (ESCV) ve ‘European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases’ (ECCMID) kongre bildirileri taranmıştır. Aynı çalışmanın yayını ve kongre bildirisi saptandığında yayın referans alınmıştır. Birbiriyle çakışan verilerin yayınlandığı çalışmalarla karşılaştırıldığında zaman aralığı daha geniş olan dikkate alınmıştır. Bir hastadan birden fazla BOS örneği alınan çalışmalarda, hasta sayısı referans alınmıştır. Hastadan alınan herhangi bir BOS örneğinde pozitiflik çıktığı takdirde, hasta etken pozitif kabul edilmiştir. Gerekli durumlarda ilgili yazarla iletişime geçilmiş ve gerekli verilere bu şekilde ulaşılmıştır (Betül Günaydın<sup>(9)</sup>, Kullanılan PZR kiti ve araştırılan etkenler hususunda, e-mail ile iletişim, 28 Ocak 2020, 11:59; Bilge Gültepe<sup>(10)</sup>, BOS örneklerinin kabul edildiği merkezler hususunda, e-mail ile iletişim, 2 Şubat 2020, 23:24; Hasip Kahraman<sup>(11)</sup>, Manisa Celal Bayar Üniversitesi’nden kabul edilen BOS örneği sayısı hususunda, e-mail ile iletişim, 21 Şubat 2020, 12:17.).

Çalışmalarda menenjit, aseptik/viral menenjit, ensefalit, SSS enfeksiyonu, viral SSS enfeksiyonu ve aseptik meningoensefalit klinik ön tanı olgulardan alınan BOS örneklerinden araştırılan viral etkenler derlenmiştir. Çeşitli nörolojik hastalık tanı/ön tanısı alan gruplarda yahut yalnızca belirli bir hasta ya da yaş grubunda yapılan çalışmalar ise derlemeye alınmamıştır.

Bu çalışmada, 2010 ve sonrasında yayınlanmasına rağmen 2010 öncesi verileri sunan çalışmalar dâhil edilmemiştir. Aynı şekilde 2010 ve sonrasında yayınlanıp; hem 2010 öncesi, hem 2010 ve sonrası hakkında veri sunan çalışmalar dâhil edilmiştir.

**Çalışmaların Değerlendirilmesi:** Çalışmalar; yapıldığı bölge, kuruluş, atıf sayısı, yayınlanan akademik dergiler ve bu dergilerin etki faktörleri (EF, İngilizce: impact factor) açısından değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda, yapılan çalışmaların ve toplanan BOS örneklerinin yıllara ve etkenlere göre dağılımı da incelenmiştir. Atıf sayısı Google Scholar veri tabanına göre değerlendirilmiştir.

Çalışmalardaki demografik veriler- kadın/erkek oranı, yaş dağılımı/aralığı- etkenlere göre ayrılmadan, toplu olarak değerlendirilmiştir. Hastaların PZR pozitiflik durumları ve PZR pozitif hasta gruplarının demografik özellikleri ise etkenlere ayrılarak değerlendirilmiştir.

Çoklu etkenlerin araştırıldığı çalışmalarda toplam örneklem içinden belirli bir etkenin yüzde oranında pozitifliği hesaplanmıştır. Araştırılan etkenin pozitiflik oranı yüzde olarak belirtilmek suretiyle aynı etkenin araştırıldığı her çalışmada, o etkenin pozitiflik yüzdeleri hesaplanmış ve çalışmalardaki yüzde oranlarının aritmetik ortalaması alınmıştır. Araştırılan tüm etkenler için bu işlem yapılmış ve elde edilen veriler birbiriyle karşılaştırılmıştır. Koenfeksiyon durumları hesaplamalardan ayrı tutulmuş, ayrıca belirtilmiştir. Bu nedenle hesaplanan oranlar yalnızca tek etkenin saptandığı olgulardan oluşmaktadır.

Herpes simpleks virüsler (HSV) değerlendirilirken; HSV1, HSV2 ve HSV (belirtilmemiş) olarak üç grup oluşturulmuştur. Bu sayede HSV1 ve 2 ayrımı yapılmayan çalışmalar da değerlendirmeye alınabilmiştir. Herhangi bir etkenin saptanamadığı ve diğer etkenlerin ekarte edildiği örneklerle yapılan çalışmaları diğerlerinden ayrı olarak kendi içlerinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Dışlama ve dâhil edilme ölçütlerine göre toplamda 154 araştırmacının yazar olarak yer aldığı on iki yayın<sup>(10-21)</sup>, yirmi kongre bildirisi<sup>(9,22-40)</sup> ve bir tez<sup>(41)</sup> değerlendirilmiştir. Bu kapsamda toplam 12669 BOS örneği değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmaların içinden üç yayın<sup>(19-21)</sup>, bir kongre bildirisi<sup>(40)</sup> ve tez<sup>(41)</sup> çalışmasında herhangi bir etkenin saptanamadığı ve diğer etkenlerin ekarte edildiği BOS örneklerinde ek birtakım spesifik ajanlar çalışılmış olup bu çalışmalardaki BOS sayısı, toplamın 472'sini (472/12669) oluşturmaktadır. Derlemeye alınan BOS örneklerinin 6533'ü (%51.57) yayın haline gelmemiş bildiri özetlerinden oluşmaktadır. Araştırılan viral etkenler herpes simpleks virüs 1-2 (HSV1-2), enterovirüs (EV), adenovirüs (AdV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), insan herpes virüs 6-7-8 (HHV 6-7-8), insan parechovirüs (HPEV), varisella zoster virüs (VZV), parvovirüs B19, kabakulak, kızamık, bocavirüs (HBoV); diğer etkenlerin ekarte edildiği örneklerde ise Batı Nil virüsü (BNV), Toskanavirüs (TOSV), Tick-Borne virüs (TBV - kene kaynaklı virüs), lenfaositik koryomenenjit virüs (LCMV) ve bufavirüs'tür (BuV).

Çalışmalarda viral etkenlerin saptanması için kullanılan PZR kitleri, kullanılan hazır sistemlerin alt saptama limitleri (LOD - "limit of detection") ve aynı zamanda in vitro tanı (IVD - "in vitro diagnostic") veya yalnızca araştırma amaçlı (RUO - "research-use only") kullanım bilgileri Tablo 1'de belirtilmiştir.

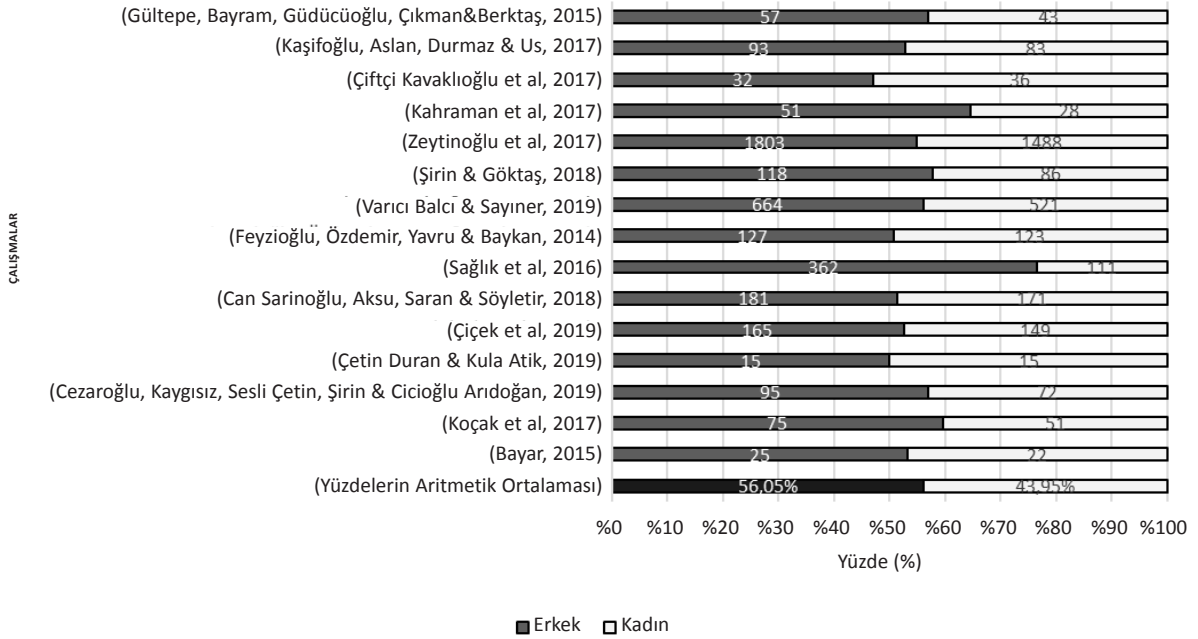
Çalışmalardan toplamda 6862 (%54.16) hastanın cinsiyetine, 5667 (%44.81) hastanın da yaş grubuna ait bilgiye ulaşılabilmektedir (Şekil 1, Şekil 2). Konuyla ilgili 2010-11 yıllarında bir çalışma bulunmazken 2019 bir yayın ve sekiz bildiriyle en çok çalışmanın yapıldığı yıldır. Çalışma sayısının ve BOS miktarlarının yıllara göre dağılımı Şekil 3'te özetlenmiştir. Çalışmaların etkenlere göre dağılımları ise BOS sayılarıyla birlikte Şekil 4'te gösterilmiştir. Bu çalışmalarda BOS örneklerinin toplandığı zaman aralıkları ve miktarı Şekil 5'te görülmektedir.

**Tablo 1. Derlemeye alınan çalışmalarda kullanılan PZR kitleri, bu kitlerin araştırdığı etkenler ve alt saptama limitleri.**

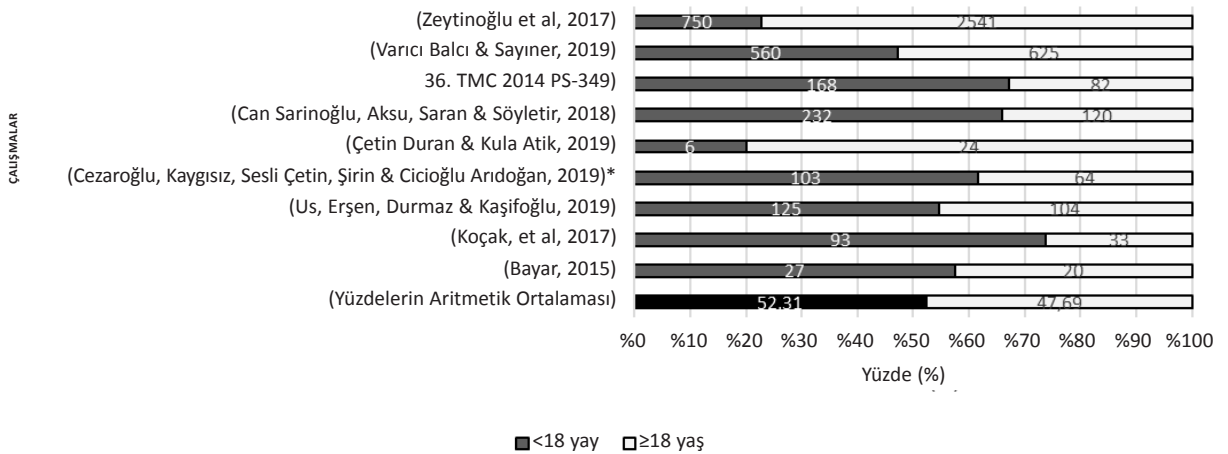
PZR Kiti (Marka)	Etken	Alt Saptama Limiti (LOD)
Abbott Molecular, ABD (IVD) <sup>(15)</sup>	CMV	31.20 IU/ml
Anatolia Geneworks, Türkiye (IVD) <sup>(35)</sup>	EV, HPeV, HSV1-2, VZV	Sırasıyla 39, 500, 11, 7 ve 9 kopya/reaksiyon
BioGX, ABD (IVD) <sup>(37)</sup>	HSV1-2, VZV	Sırasıyla 23, 18 ve 15 kopya/reaksiyon
bioMérieux/Argene, Fransa (IVD) <sup>(25,27)</sup>	EV	Koksaki virüs A13: 0.01 TCID <sub>50</sub> /ml, Poliovirüs 1: 10 TCID <sub>50</sub> /ml
	HPeV	HPeV1: 0.62 TCID <sub>50</sub> /ml, HPeV2: 9.92 TCID <sub>50</sub> /ml
bioMérieux/Filmarray, Fransa (IVD) <sup>(30,33,34,39)</sup>	CMV	100 TCID <sub>50</sub> /ml (4300 kopya/ml)
	EV	Koksaki virüs A6 ve EV70: 50 TCID <sub>50</sub> /ml Koksaki virüs A9 ve A17: 5 TCID <sub>50</sub> /ml
	HHV6	10.000 kopya/ml
	HPeV,	500 TCID <sub>50</sub> /ml
	HSV1	250 TCID <sub>50</sub> /ml (1510 kopya/ml)
	HSV2	50 TCID <sub>50</sub> /ml (1290 kopya/ml)
	VZV	0.10 TCID <sub>50</sub> /ml (1660 kopya/ml)
Cepheid GeneXpert, ABD (IVD) <sup>(15,18)</sup>	EV	Koksaki virüs A6-A9-A17, EV70 ve poliovirüs 1 için sırasıyla 33, 80, 1, 1 ve 13 TCID <sub>50</sub> /ml
Fast Track Diagnostics, Lüksemburg (IVD) <sup>(32,36)</sup>	EV, HBoV, HPeV, HSV1-2, VZV	Sırasıyla 7.600, 16.000, 42.000, 17.000, 28.000 ve 3.600 kopya/ml
Fast Track Diagnostics, Neuro 9, Lüksemburg (RUO) <sup>(13,29,33,38)</sup>	AdV, CMV, EBV, EV, HHV6-7, HPeV, HSV1-2, parvovirüs B19, VZV	-*
İontek, Türkiye (IVD) <sup>(15)</sup>	CMV	48 kopya/ml
	EBV	50 IU/ml
PathoFinder, Hollanda (IVD) <sup>(17,26)</sup>	CMV	11 IU/reaksiyon
	EV	Koksaki virüs B1: 33/105** kopya/reaksiyon
	HHV6, HPeV, HSV1	Her bir etken için 3 kopya/reaksiyon
	HHV7-8, HSV2, VZV	Her bir etken için 11 kopya/reaksiyon
	EBV, kabakulak, kızamık	Sırasıyla 105, 7 ve 6 kopya/reaksiyon
Primerdesign Genesig, Birleşik Krallık (RUO) <sup>(41)</sup>	BNV	<100 kopya/reaksiyon
Progenie, İspanya (IVD) <sup>(27)</sup>	EV	1 kopya/µl
Qiagen, Almanya (IVD) <sup>(12,15,16,18,22)</sup>	CMV, EBV, HSV1-2	Sırasıyla 42,5, 157, 57,3 ve 65,7 kopya/ml
Sacace, İtalya (IVD) <sup>(10,15)</sup>	EV, HHV6	Sırasıyla 1.000 ve 200 kopya/ml
	HSV1-2	Her bir etken için 500 kopya/ml
Seegene, Güney Kore (RUO) <sup>(11,15,24,32)</sup>	HBoV	Seeplex RV15 ACE Detection Kit: 100 kopya/reaksiyon (100 kopya/ µl) Anyplex II RV16 Detection Kit: 50 kopya/reaksiyon
	CMV, EBV, EV, HHV6, HSV1-2, VZV	Her bir etken için 100 kopya/reaksiyon
TIB Molbiol, Almanya (IVD-RUO) <sup>*** (15,19,23)</sup>	AdV, CMV, EBV, EV, HHV6-7-8, HPeV, HSV1-2, VZV	Her bir etken için 10 kopya/reaksiyon
<i>in-house</i> gerçek zamanlı PZR <sup>(18-20,31)</sup>	BNV, BuV, CMV, EV, HPeV, HSV1-2, LCMV, TBEV, TOSV, VZV	-

\*: Bahsi geçen kitin kullanım kılavuzunda LOD bilgileri bulunmamaktadır.

\*\* : LightCycler®480 ile 33, Rotor-Gene®Q ile 105 kopya/reaksiyon saptanmıştır. \*\*\*: EV ve HPeV çalışılan kitler IVD olup diğerleri RUO'dur.



Şekil 1. Derlemeye alınan çalışmalardaki kadın-erkek oranları. Toplamda 15 çalışmada hastaların cinsiyetine dair veriye ulaşılmıştır. En alttaki satır, bu oranların aritmetik ortalamasını göstermektedir.

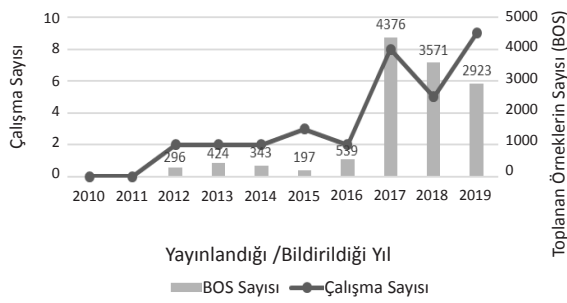


Şekil 2. Derlemeye alınan çalışmalardaki hastaların yaş gruplarına göre dağılımı. Toplamda 9 çalışmada hastaların yaş gruplarına dair veriye ulaşılmıştır. En alttaki satır, bu oranların aritmetik ortalamasını göstermektedir. \*Çalışmada kesme noktası 16 yaş olarak alınmıştır.

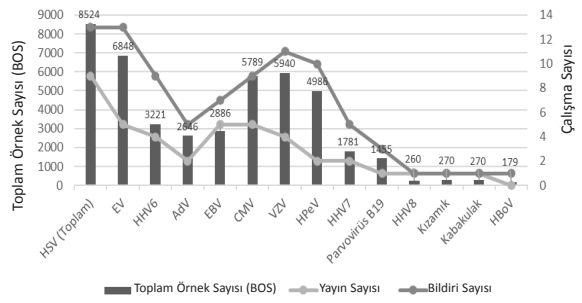
Toplanan BOS örneklerinin Türkiye geneline dağılımı değerlendirildiğinde (Şekil 6), örneklerin beşinin Marmara, ikisinin Ege, üçünün Akdeniz, üçünün İç Anadolu, birinin Doğu Anadolu Bölgesi olmak üzere toplamda 14 ilden toplandığı görülmektedir. Bu illerde çalışılan BOS örneklerinin sayıları; İzmir'den 5566, Ankara'dan 3109, İstanbul'dan 1125, Antalya'dan 897, Konya'dan 848, Eskişehir'den 405, Isparta'dan 371, Sakarya'dan 110, Tekirdağ'dan 56, Kocaeli'den

52, Mersin'den 50, Elazığ'dan 47, Balıkesir'den 30 ve Manisa'dan 3 adettir.

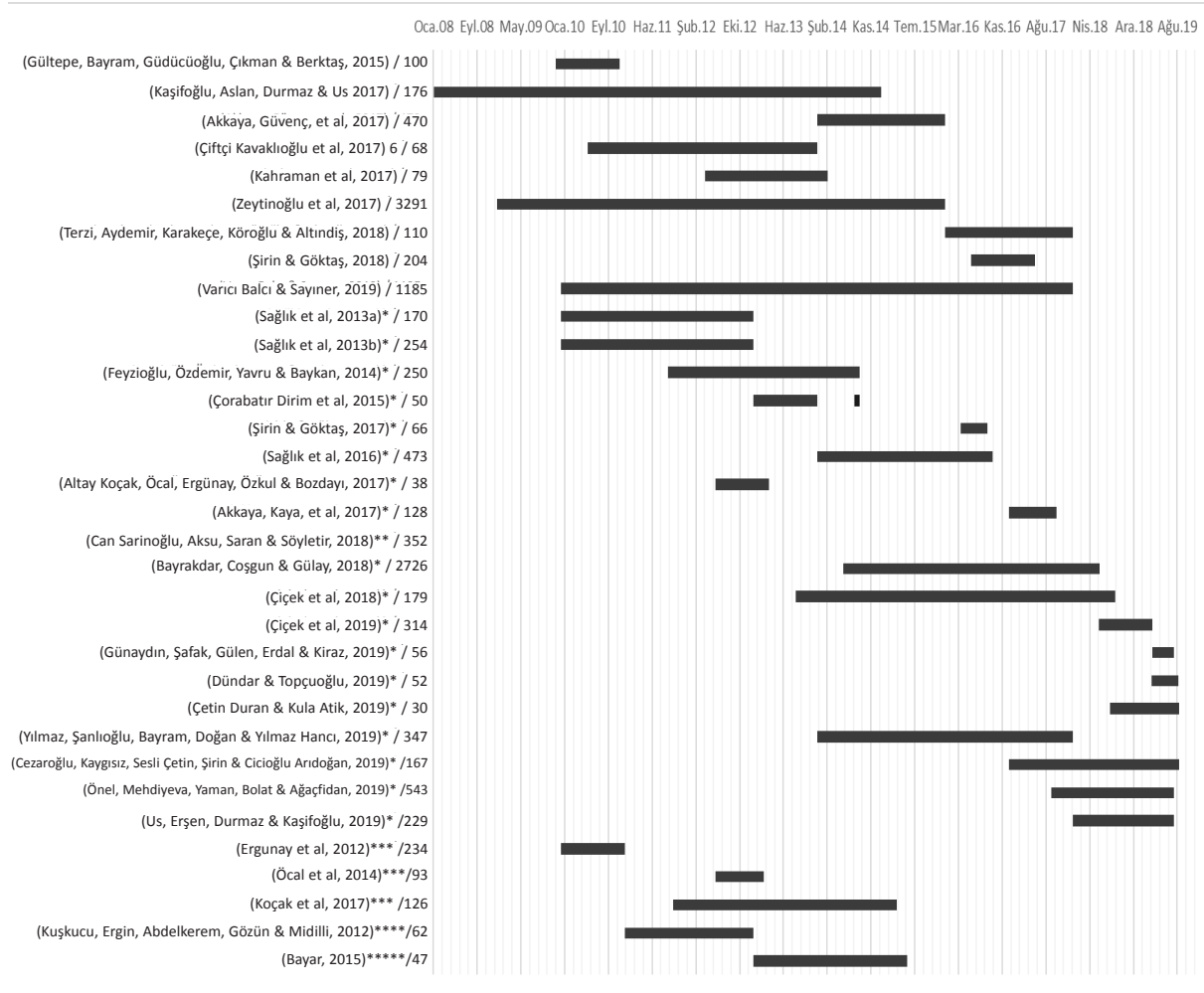
Akademik Dergilerin ve Çalışma Yapan Merkezlerin Dağılımı: Dâhil edilen çalışmaların yayınlandığı dokuz akademik dergi tespit edilmiştir. Bu çalışmaların dördü Mikrobiyoloji Bülteni'nde (2019 EF: 0.23) yayınlanmıştır. Kalan sekiz çalışmanın her biri ayrı akademik dergide yayın olmuştur. Bu dergilerin üçü



Şekil 3. Derlemeye alınan çalışmaların yayınlama/bildirilme durumlarının ve BOS miktarlarının yıllara göre dağılımı.



Şekil 4. Toplanan BOS örneği sayısının etkenlere ve çalışma sayılarına göre dağılımı.



Şekil 5. BOS örneklerinin çalışmalarda toplandıkları zaman aralıkları.

İsim kısmında '/' sonrasında bulunan değer, o çalışmaya alınmış toplam BOS sayısını göstermektedir.

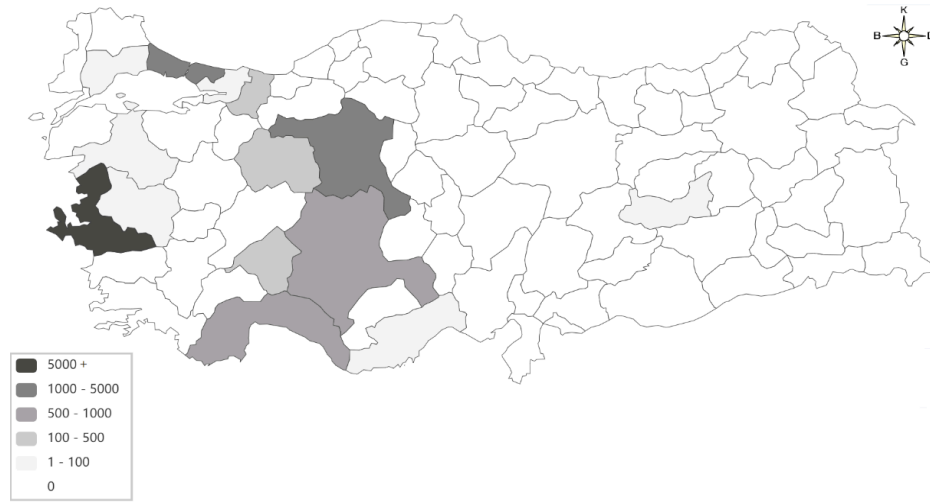
\*: Kongre Bildirisi

\*\* : Çalışmada BOS örneklerinin toplandığı zaman aralığına dair veri bulunmamaktadır.

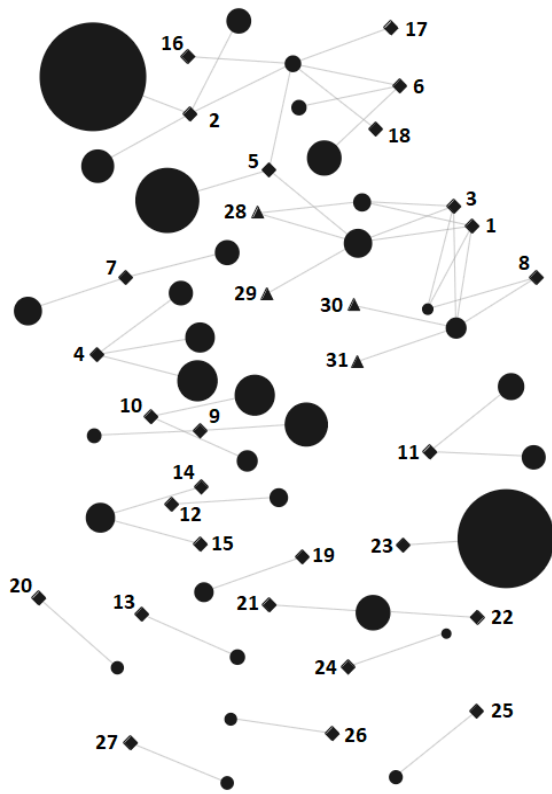
\*\*\*: Diğer etkenler ekarte edildikten sonra BOS örneklerinin çalışmaya alındığı yayın.

\*\*\*\*: Diğer etkenler ekarte edildikten sonra BOS örneklerinin çalışmaya alındığı kongre bildirisi.

\*\*\*\*\*: Diğer etkenler ekarte edildikten sonra BOS örneklerinin çalışmaya alındığı tez.



Şekil 6. Derlemeye alınan çalışmalardaki BOS örneklerinin illere göre dağılımını gösteren Türkiye haritası.



“Science Citation Index” (SCI) kapsamında değildir. Söz konusu dergiler; Journal of Infection (2019 EF: 1.98), Zoonoses and Public Health (2019 EF: 0.96), Clinical Laboratory (2019 EF: 0.35), Acta Medica Mediterranea (2019 EF: 0.13), Nöropsikiyatri Arşivi (2019 EF: 0.32), SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi, Osmangazi Tıp Dergisi ve Abant Tıp Dergisi’dir.

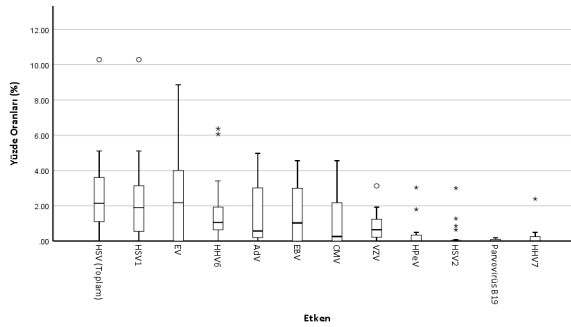
Diğer yirmi kongre bildirisi ve bir tez ise herhangi bir dergide yayınlanmamış olup kongre bildirilerinin on biri KLİMUD, altısı TMC ve üçü ESCV kongrelerinde sunulmuştur.

Değerlendirilen yayınların iki tanesi<sup>(16,21)</sup> hiç atıf almamışken en çok atıf alan yayın 32 atıfla Ergünay ve ark.’nın<sup>(19)</sup> çalışmasıdır. Diğer çalışmaların aldıkları atıf sayıları ise büyükten küçüğe şu şekildedir: 23<sup>(20)</sup>, 13<sup>(13)</sup>, 6<sup>(11)</sup>, 4<sup>(10)</sup>, 3<sup>(14)</sup>, 2<sup>(12,15)</sup> ve 1<sup>(17,18)</sup>.

Üçü uluslararası olmak üzere toplam yedi çalışma çok merkezlidir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunun

Şekil 7. Çalışmalar ile çalışmayı yapan merkezlerin ilişkisini gösteren ağaç grafiği. Grafikte yuvarlaklar çalışmayı, baklavalalar çalışmayı yapan merkezleri, üçgenler ise uluslararası kuruluşları temsil etmektedir. Yuvarlakların büyüklüğü çalışmada değerlendirilen BOS miktarıyla doğru orantılıdır. Söz konusu grafik Zingchart internet sitesinde hazırlanmıştır (<https://www.zingchart.com/docs/chart-types/tree-module>). Numaralandırılmış merkezler: 1- Ankara Üniversitesi, 2- Ege Üniversitesi, 3-Hacettepe Üniversitesi, 4- Akdeniz Üniversitesi, 5- Dokuz Eylül Üniversitesi, 6- Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 7- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 8- Gazi Üniversitesi, 9- İstanbul Üniversitesi, 10- Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 11- Süleyman Demirel Üniversitesi, 12- Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 13- Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 14- Selçuk Üniversitesi, 15- Necmettin Erbakan Üniversitesi, 16- Manisa Celal Bayar Üniversitesi, 17- Bozuyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 18- Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 19- Sakarya Üniversitesi, 20- Mersin Üniversitesi, 21- Marmara Üniversitesi, 22- Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 23- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 24- Balıkesir Üniversitesi, 25- Tekirdağ Üniversitesi, 26- Fırat Üniversitesi, 27- Kocaeli Üniversitesi, 28- Robert Koch Enstitüsü, 29- Aix-Marseilles Üniversitesi, 30- Oita Üniversitesi, 31- Malezya-Sabah Üniversitesi.





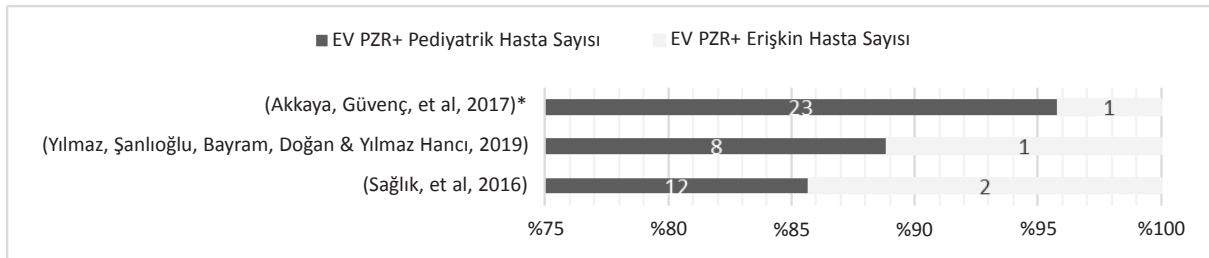
Şekil 8. Araştırılan etkenlerin pozitifliklerinin yüzdesel oranlarının dağılımını gösteren kutu.

bölgesel işbirliği düzeyinde kaldığı görülmektedir. En fazla çalışma yapan merkezler ise dörder çalışmayla Ankara Üniversitesi, Ege Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi ve ardından üçer çalışmayla Akdeniz Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi ve Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi’dir. Yapılan çalışmalar ve çalışmayı yapan merkezlerin ilişkisi Şekil 7’de gösterilmiştir.

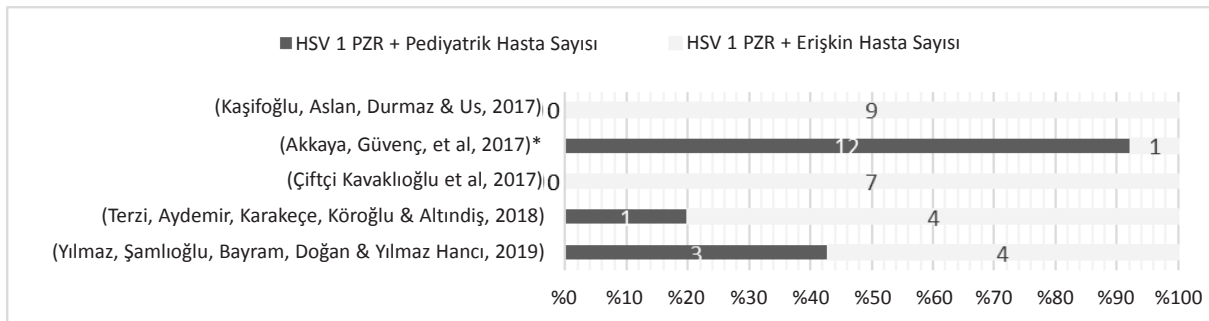
Saptanan Etkenlerin Değerlendirilmesi: Çalışmalarda etkenlerin PZR pozitiflik yüzdelere dağılımı ise Şekil 8’de görülmektedir.

EV: Çalışmalarda<sup>(9,11,13,15,17,18,25-29,31,33-36,38,39)</sup> EV PZR pozitif olguların yüzdesel oranlarının aritmetik ortalaması %2.64 olarak hesaplanmıştır ve EV bu bağlamda hesaplanan en yüksek yüzde ortalamasına sahip etkidir. EV PZR pozitif hastaların yaş grubu değerlendirildiğinde, pediyatrik yaş grubunun hastaların çoğunluğunu oluşturduğu görülmektedir (Şekil 9). Pediyatrik-erişkin ayrımının yapıldığı çalışmalarda PZR pozitif pediyatrik hastaların yüzdesel oranlarının ortanca değeri ise %88.89’dur.

HSV 1-2: Herpes simpleks için derlemeye alınan çalışmaların ikisinde<sup>(31,39)</sup> HSV1 ve HSV2 ayrımı belirtilmemiş olup bu iki çalışmada toplam 2965 BOS örneği değerlendirilmiştir. Kalan çalışmalarda<sup>(9-18,24,26,28,29,33-38)</sup> toplam 5559 BOS örneği hem HSV1 hem de HSV2 yönünden araştırılıp pozitiflikleri ayrı ayrı bildirilmiştir. Herpes simpleks virüs 1, 2 ve toplam HSV DNA PZR pozitifliklerinin yüzdesel oranlarının aritmetik ortalamaları değerlendirildiğinde toplam HSV pozitifliğinin %2,58 ile en yüksek ikinci ortalama yüzde değerine sahip olduğu görülmektedir. Herpes simpleks virüs 1 ve 2 ayrı değerlendirildiği takdirde ise, sırasıyla %2.31’lik ve %0.29’luk ortalama yüzde değerlere sahip olduğu

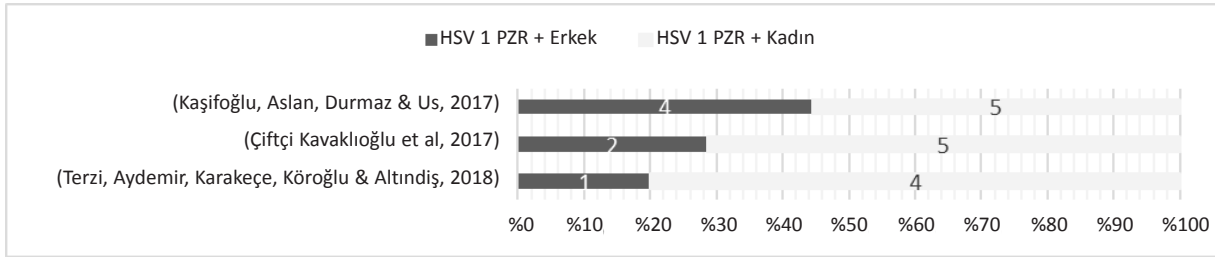


Şekil 9. EV PZR+hastaların yaş dağılımı. \*: Çalışmada kesme yaşı 16 olarak alınmıştır.

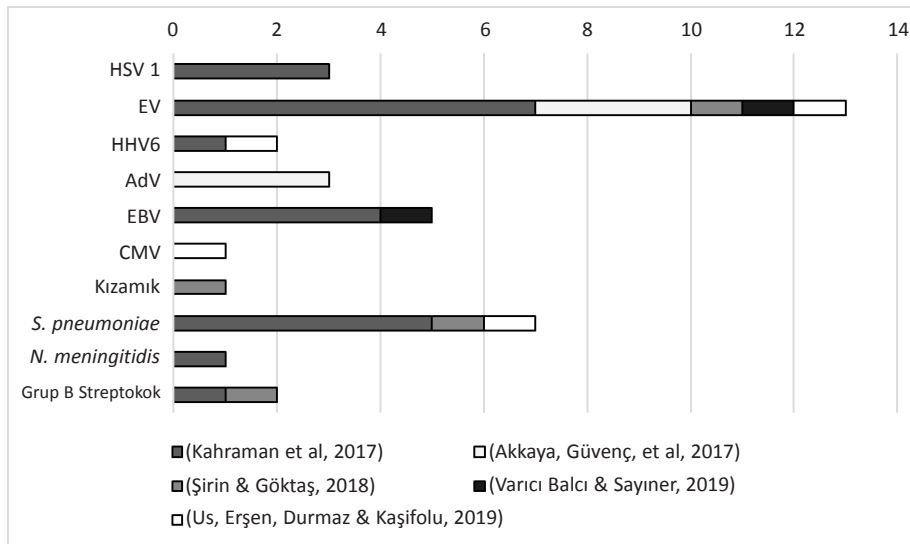


Şekil 10. HSV1 PZR+hastaların yaş dağılımı. \*: kesme yaşı 16





Şekil 11. HSV1 PZR+hastaların cinsiyet dağılımı.



Şekil 12. Çalışmalarda saptanan koenfeksiyonlardan izole edilen etkenler.

görülmektedir. Çalışmaların üçünde HSV 1 PZR pozitif saptanan hastaların cinsiyet dağılımına, beşinde de yaş grubuna ait veri bulunmaktadır (Şekil 10, Şekil 11). Bu çalışmalardaki HSV 1 PZR pozitif kadınların yüzdesel oranlarının ortanca değerinin %71.43, HSV 1 PZR pozitif erkeklerin yüzdesel oranlarının ortanca değerinin de %80 olduğu görülmektedir.

**Diğer Etkenler:** Çalışmalardaki HHV6<sup>(9,11,13,15,17,24,26,29,30,33,34,38,39)</sup> ve HHV7<sup>(9,13,17,26,29,33,38)</sup> PZR pozitif hastaların yüzdesel oranlarının aritmetik ortalaması sırasıyla %1.90 ve %0.41 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaların ikisinde<sup>(30,33)</sup> etkisiz (bystander) HHV6 pozitiflikleri bildirilmiştir; bu iki çalışmadan birinde on iki hastada HHV6 PZR pozitif saptansa da yalnızca yedisine tanı konmuş, diğer çalışmada ise iki hastada PZR pozitif saptanmakla birlikte klinik olarak desteklenmemiştir. Bu iki çalışmada da HHV8 saptanmamıştır.

Adenovirüs<sup>(9,13,18,23,29,33,38)</sup>, EBV<sup>(9,11,13,15,17,18,22,24,26,29,33,38)</sup>, CMV<sup>(9,11,13,15,17,18,24,26,29,31,33,34,38,39)</sup>, VZV<sup>(9,11,13,15,18,24,26,29,31,33-38)</sup>, HPeV<sup>(9,13,17,25,26,29,31,33-36,38)</sup> ve parvovirüs B19<sup>(13,29,33,38)</sup> için PZR pozitifliklerinin yüzdesel oranlarının aritmetik ortalaması sırasıyla %1.71, %1.57, %1.24, %0.83, %0.47, %0.05 olarak hesaplanmıştır.

Kızamık ve kabakulak ise iki aynı çalışmada<sup>(17,26)</sup> araştırılmış, kabakulak için etken saptanmamakla birlikte bir BOS örneğinde kızamık PZR pozitif saptanmıştır. Bir çalışmada<sup>(32)</sup> HBoV araştırılmış ve altı hastada pozitiflik saptanmıştır. Fakat yalnızca iki hastada merkezi sinir sistemi enfeksiyonu etkeni olarak değerlendirilmiş, diğer pozitifliklerin etkisiz 'bystander' olduğu bildirilmiştir.

**Koenfeksiyonlar:** Dördü yayınlanmış olan toplam beş çalışmada koenfeksiyon saptanmıştır (Şekil 12). Kahraman ve ark.'nın<sup>(11)</sup> çalışmasında 11 hastada

(%13.92) koenfeksiyon saptanmış, bu hastaların sekizinde bakteri + virüs ve üçünde virüs + virüs koenfeksiyonu olduğu görülmüştür. Akkaya ve ark.’nın<sup>(13)</sup> çalışmasında üç hastada (3/470, %0.64) koenfeksiyon saptanmış olup hepsi virüs + virüs koenfeksiyonudur. Şirin ve Göktaş’ın<sup>(17)</sup> çalışmasında iki hastada (2/204, %0.98) koenfeksiyon saptanmıştır (bir virüs + virüs, bir bakteri + virüs). Varıcı Balcı ve Sayiner’in<sup>(18)</sup> çalışmasında bir hastada (1/1185, %0.08) virüs + virüs koenfeksiyonu saptanmıştır. Us ve ark.’nın<sup>(39)</sup> çalışmasında ise iki hastada (2/229, %0.87) koenfeksiyon saptanmıştır (bir virüs + virüs, bir bakteri + virüs).

Diğer Etkenler Ekarte Edilerek Araştırılan Virüsler: Diğer etkenlerin ekarte edilerek yapıldığı çalışmalar için: BNV PZR iki yayın<sup>(19,20)</sup>, bir kongre bildirisi<sup>(40)</sup> ve bir tez çalışmasında<sup>(41)</sup>; TOSV PZR iki yayın<sup>(19,20)</sup> ve bir kongre<sup>(40)</sup> bildirisinde; TBV ile BuV PZR bir yayında<sup>(19,21)</sup>; LCMV PZR ise bir kongre bildirisinde<sup>(40)</sup> çalışılmıştır.

Dört çalışmadaki toplam 436 BOS örneğinde BNV değerlendirilmiş, Öcal ve ark.’nın<sup>(20)</sup> çalışmasında bir BOS örneği etken pozitif saptanmıştır (1/93, %1.08). Toskanavirüs PZR ise 389 örnekte çalışılmış, yine aynı çalışmada bir örnek etken pozitif saptanmıştır (1/93, %1.08). Hem BNV ve hem TOSV için, araştırılan çalışmalarda PZR pozitiflik yüzdelерinin ortanca değeri yüzde sıfır olduğu görülmektedir. Tick-Borne virüs, LCMV ve BuV ise sırasıyla 234, 62 ve 126 BOS örneğinde çalışılmış olup hiçbirinde aranan etken saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Çalışmamızdaki bibliyometrik incelemeler, Türkiye’de son on yılda yapılan viral SSS enfeksiyonları sıklığına dair yapılan çalışmalara dair kalitatif ve kantitatif analizleri içermektedir. Aynı zamanda bu çalışmaların çıktılarının karşılaştırılmasını ve görselleştirilmesini sağlayarak bu alanda yapılan bilimsel araştırmalara dair içgörü oluşmasını sağlamaktadır. Bu sayede Türkiye’de viral SSS enfeksiyonlarının epidemiyolojisine dair çalışmaların literatürdeki yerinin ve etkisi-

nin ortaya konabilmesi sağlanmaktadır.

Konuyla ilgili maksimum kapsayıcılığa ulaşmak amacıyla, yayın haline getirilmemiş kongre bildirileri ve SCI kapsamında olmayan yayınlar da taranmış ve çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu durumun bir dezavantajı, değerlendirilmek istenen çalışmaların bir kısmının WoS, PubMed gibi uluslararası veri tabanlarında bulunmaması ve dolayısıyla daha ayrıntılı değerlendirmelerin yapılmasını sağlayacak veri setlerini elde etmede yaşanan zorluklardır. Özellikle kongre bildirileri herhangi bir veri tabanında bulunmamaktadır. Bu da araştırmacı için zorluk teşkil etmektedir.

Ek olarak yakın dönemde yayınlanmış çalışmaların, yayımlandıkları tarihten itibaren geçen sürenin kısıtlılığı sebebiyle, bu çalışmada, atıf sayısı göreceli olarak daha az bulunmuş olabilir. Çalışmaların literatüre etkisi bağlamında yine son dönem kongre bildirilerinin de ileriki dönemlerde yayın olması ihtimali söz konusudur. Bu durumun çalışmalar değerlendirilirken göz önünde bulundurulmasında fayda vardır.

Değerlendirilen çalışmaların çoğunluğunu oluşturan ve bildiri özeti şeklinde olan gri literatürde saptanan BOS sayısının, toplamın kabaca yarısını oluşturduğu görülmektedir. Bu durum halihazırda SSS enfeksiyonlarında viral etkenlerin insidansının belirlenmesi hususunda ülkemizde zaten çok fazla olmayan çalışmaların büyük bir kısmının literatüre kazandırılmadığını göstermektedir.

Birçok kongre bildirisi yayın kadar ayrıntılı veri barındırmamaktadır. Bu nedenle kongre bildirilerinin birçoğunda demografik veriye ulaşılamamıştır. Özellikle PZR pozitif hastaların cinsiyet özellikleri ve yaş gruplarına ait veriler çok az çalışmada belirtilmiştir. Çalışmalarda hastaların hospitalizasyon bilgileri, yatışları servis, mortalite - morbidite oranları ve klinik özellikleri hakkında veri bulunmamaktadır. Bu nedenle etkenin pozitifliği ve hastaların klinik özellikleri hakkında herhangi bir ilişki de kurulamamaktadır. Bu alanda klinikle beraber yapılacak çalışmalar ile bu eksik noktalar aydınlatılabilir. Ülkemizde klinik ile

ilişkilendirilen çalışmalar olmasına rağmen, yayınlanan veriler genelde uluslararası çok merkezli çalışmalar arasındadır ya da bu çalışmalar menenjit dışı SSS enfeksiyonlarını da kapsayan veya viral etkenlerin de irdelendiği verileri içermemektedir<sup>(42-44)</sup>.

Çalışmalarda etkenin saptanabilmesi için kullanılan kitler çeşitlilik göstermektedir. Bu kitlerin her birinin kendine ait duyarlılık ve özgüllük değerleri vardır fakat bu değerlerdeki farklılıklar ihmal edilebilecek düzeydedir<sup>(45-47)</sup>. Dolayısıyla bu küçük farklılıklar bu çalışmada da ihmal edilmiş ve çalışmalar kitlere göre ayrılmamıştır. Gelecek çalışmalarda aynı menenjit / ensefalit kitlerinin kullanımı, yöntemi standardize edebilmek ve güvenilirliği daha da arttırabilmek adına yararlı olabilir.

Yapılan çalışmaların yayınlandığı / bildirildiği yıllara bakıldığında 2017 yılında ve devamında bir artış olduğu göze çarpmaktadır. Özellikle 2015 yılından sonra multipeks menenjit / ensefalit kitlerinin kullanımında artış olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu tarz moleküler kitlerin kullanımındaki artışın, yapılan çalışmaların sayısını da arttırdığı söylenebilir. Moleküler yöntemlerin kullanımının artması, bu alanda yapılan çalışmaların da artmasına ve böylece ülkemizde görülen viral etiyolojiye bağlı SSS enfeksiyonlarının da sıklığına yönelik daha zengin ve güvenilir verilerin elde edilebilmesini sağlayacaktır.

Çalışmalara alınan BOS örneklerinin toplandığı merkezler değerlendirildiğinde, bu merkezlerin bulunduğu kentlerin çoğunluğunun Türkiye'nin batısında olduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada değerlendirilen veriler Türkiye'nin batısını temsil etmektedir. Doğu Anadolu Bölgesi'nden bir adet çalışma bulunmakla birlikte, Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ne dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu bölgelerde yapılacak çalışmalar Türkiye'nin tamamını yansıtan verilerin elde edilmesini ve daha sağlıklı değerlendirmelerin yapılmasını sağlayacaktır.

On yıl boyunca her zaman aralığından BOS örnekleri-

nin toplandığı dikkati çekmektedir. İlk beş yılın genelinde uzun zaman aralıklarını kapsayan yayınlardan oluştuğu görülmektedir. Bu çalışmaların içinde 2010 öncesi toplanmaya başlanan BOS örnekleri vardır<sup>(10,12,15)</sup>. Son beş yılda ise daha kısa zaman aralıklarında yapılmış kongre bildirimleri çoğunluğu oluşturmaktadır. Bunun nedeni son beş yılı kapsayan aralıkta BOS örneklerinin toplandığı çalışmaların daha yayınlanmamasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda 2019'un son aylarında BOS örneği toplandığı görülmemektedir. Bunun nedeni 2020'den sonra yapılmış / yapılacak çalışmaların derlemeye dâhil edilmemesidir. Derlemeye dâhil edilmiş çalışmalar içinden 2010 öncesi toplanmış BOS örneklerinin olması ve 2020'den sonra yayınlanan / bildirilen ve hedef tarihleri kapsayan çalışmaların derlemeye dâhil edilmemesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Değerlendirilen etkenler içinde en sık saptanan EV olmuştur. Enterovirüs, tüm yaş gruplarında viral menenjite sebep olsa da, pediatrik yaş özellikle dikkat edilmesi gereken bir risk faktörüdür<sup>(48-50)</sup>. Bu çalışmada içinde EV PZR pozitif hastalarda yaş gruplarının belirtildiği yalnızca üç adet çalışma olmakla birlikte sonuçlarda pediatrik yaş grubu çoğunluğu oluşturmaktadır. Değerlendirilen çalışmalarda hastaların aldıkları ön tanımlar menenjit ve ensefalit olarak ayrılmamıştır ve birçoğunda SSS enfeksiyonu ön tanısı ile incelemeler yapılmıştır. Öte yandan EV aseptik menenjitte ciddi oranlarda pozitif saptansa da parankim tutulumu nadirdir<sup>(51)</sup>. Dolayısıyla literatür bilgisiyle bağlantılı olarak, EV oranlarının, araştırılan hastaların çoğunlukla menenjit ön tanılı olduğu bilgisi göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gereklidir. Moleküler yöntemlerin kullanıldığı yeni çalışmaların klinikle eşgüdümü olması ve bu çalışmalarda hasta grubu tanımlanırken standardizasyona gidilmesi ile menenjit, ensefalit ve meningoensefalit ön tanı / ayırıcı tanıları yapılabilir ve çeşitli enfeksiyöz SSS patolojilerinde farklı viral etkenlerin sıklığı karşılaştırılabilir. Bu ayırım özellikle EV ve HSV1 karşılaştırmasında önemlidir.

Bu noktada klinik ön tanıyla ilgili olarak, derlemeye

dâhil edilen bazı çalışmaların ‘menenjit’ ya da ‘SSS enfeksiyonu’ ön tanılı hastalarda etken araştırırken, diğer çalışmaların ‘viral’ SSS enfeksiyonu ya da ‘aseptik / viral’ menenjit ön tanılı hastalarda etken araştırıldığı belirtilmelidir. Dolayısıyla çalışmaya dâhil edilen hasta grubu değişikliklerinden kaynaklanabilecek istatistiki farklılık ihtimali de göz ardı edilmemelidir.

Enterovirüsten sonra en sık saptanan ikinci etken olan HSV, tipinin belirtilmediği çalışmaların da olmasından dolayı HSV (Toplam), HSV1 ve HSV2 şeklinde üç ayrı kategoriye ayrılarak değerlendirilebilmiştir. Herpesvirüsler içinden özellikle HSV1, mediyotemporal ve orbitofrontal bölgeyi tutan sporadik nekrotizan ensefalit tablosuna yol açan, hemorajik komplikasyonları olabilen bir ajandır ve hala ensefalitin en sık etkeni olarak bildirilmektedir<sup>(52-54)</sup>. Etkin tedavisinin yapılmasına ve ampirik tedavisinin başlanmasına karşın hala mortalite oranları<sup>(52)</sup> kabul edilemez seviyededir ve ciddi sekellere<sup>(55)</sup> yol açabilmesine, sağlık sistemlerine ciddi oranlarda yük oluşturduğu bilinmesine rağmen ülkemizde maalesef HSV ensefalitinin insidansına dair veri bulunmamaktadır. HSV’nin ülkemizdeki durumuyla ilgili ayrıntılı epidemiyolojik verilerin oluşturulabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada ise ensefalit ön tanısı ile çalışma yapan yalnızca bir yayın saptanmış olup kalanları ya menenjit ya da SSS enfeksiyonu ön tanısıyla etken araştırmıştır. Dolayısıyla bu derlemenin HSV açısından çıkardığı sonuç, öncelikle menenjit olmak üzere SSS enfeksiyonlarındaki HSV pozitifliği ile ilgili genel bir orandır.

Herpes simpleks virüs DNA PZR pozitif hastaların demografik verilerinin bildirildiği yayınlar değerlendirildiğinde erişkin kadın grubun daha çok etkilendiği görülmektedir. Fakat bu bilgiler yapılan çalışmaların yalnızca az bir kısmında bildirilmiştir. Bu nedenle daha güvenilir verilerin oluşması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde bu konuda çeşitli veriler bulunmaktadır. Geroge ve ark.’nın<sup>(52)</sup> yaptığı, ABD’deki 2000-2010 yılları arasındaki ensefalit vakalarıyla ilgili çalışmada, HSV 1 ve 2 kaynaklı hospitalizasyon oranları her 100.000 kişide erkekler için

1.02±0.04 iken kadınlar için 1.01±0.03 olarak hesaplanmış ve HSV’ye bağlı enfeksiyonların sıklığının uç yaşlarda (< 1 yaş ve ≥ 65 yaş grubu) arttığı bildirilmiştir. Bernard ve ark.’nın<sup>(54)</sup> Fransa’yı kapsayan çalışmasında ise HSV’ye bağlı ensefalit oranlarında yaş ve cinsiyete bağlı herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu derlemede hem EV hem de HSV için erişkin yaş grubunda bulunan PZR pozitif hastaların içine geriatrik hastalar da dâhildir (≥ 18 yaş). Dolayısıyla bu etkenlerin uç yaşlardaki sıklığına dair herhangi bir yorum yapmak mümkün olamamaktadır. Geriatrik grubun da ayrı olarak değerlendirildiği çalışmaların yaygınlaşmasıyla on sekiz yaş üstü grupta sık karşılaşılan etkenlerin erişkin / geriatrik ayrımı yapılabilir.

Herpes simpleks virüs ve EV’nin ardından en sık rastlanan etkenlerin HHV6 ve AdV olduğu saptanmıştır. HHV6’nın SSS dokularında saptanması klinik açıdan anlamsız olabilmektedir<sup>(56,57)</sup>. HHV6’nın araştırıldığı çalışmaların ikisinde klinik anlamlılık değerlendirilmiştir fakat diğer etkenler için hiçbir çalışmada böyle bir değerlendirme yapılmamıştır. Bu nedenle yeni çalışmalarda PZR sonuçlarının hastanın kliniğiyle beraber değerlendirilmesi, virüsün etkisiz ‘bystander’ ya da etiyojiden sorumlu olduğunun belirlenmesinde yardımcı olarak daha ayrıntılı verilerin elde edilmesini sağlayacaktır.

Hastaların klinikle ilişkili değerlendirilememelerinin bir dezavantajı da immünsupresyon durumları hakkında verilerin olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu verilerin olmaması özellikle EBV ve CMV gibi immünsupresyon ile ilişki olduğu bilinen etkenleri değerlendirirken zorluk oluşturmaktadır. Türkiye’de yapılan çalışmaların çoğunun üçüncü basamak sağlık kuruluşlarından ve büyük üniversite hastanelerinden olması hasta gruplarındaki immünsupresyon ve ek hastalık oranlarının düşük olmadığını düşündürmektedir.

Kızamık, kabakulak ve HBoV ile yapılmış çalışmalar ise yorum yapılamayacak kadar az sayıdadır. HBoV’un etkisiz ‘bystander’ olma durumu göz ardı edilmemelidir. BNV, TBV, TOSV, LCMV, BuV gibi etkenlerin araş-

tırıldığı çalışmalar az olduğundan ve diğer etkenlerin ekarte edildiği BOS örnekleri kullanıldığından bu etkenlerin diğerleriyle beraber değerlendirilmesi mümkün olamamıştır. 2010 yılında Türkiye genelinde 47 BNV vakası bildirilmiş Türkiye geneli insidansı 0.19/100.000 olarak saptanmıştır<sup>(58)</sup>. Aynı yıl Avrupa'daki yıllık toplam olgu sayısı 262'dir. 2019 yılında AB ülkeleri toplamda 410 vaka bildirirken, Sırbistan 27, İsrail ve Türkiye 10, Kuzey Makedonya ise 6 vaka bildirimini yapmıştır<sup>(59)</sup>.

Koenfeksiyon saptanan beş çalışmanın hepsinde EV'nin saptandığı görülmektedir. Bu derlemede çalışmalarda saptanan viral + viral ve viral + bakteriyel koenfeksiyon durumları belirtilmiş olup herhangi bir istatistiki çıkarım yapılmamıştır. Ülkemizdeki SSS enfeksiyonlarında koenfeksiyon durumlarının değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak SSS enfeksiyonlarının viral etiyolojilerinin değerlendirildiği ve bibliyometrik olarak incelendiği bu çalışmada, Türkiye'nin hem etkenler hem de bu alanda yapılan çalışmalar açısından son on yıldaki durumunun bir analizi yapılmıştır. Çıkan sonuçlar dünya literatürüyle benzer olup en sık EV ve HSV1 saptanmıştır. Çalışmalarda en sık araştırılan etkenler de yine bu ajanlardır. Bu etkenlerin sıklığının bilinmesi tanı ve tedavi yaklaşımını etkileyecektir. Türkiye'deki etkenlerinin sıklığının belirlenmesi ve yeterli epidemiyolojik verilerin elde edilmesi için de daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Yeni nesil PZR yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla bu etkenlerin saptanması daha hızlı ve kolay bir hale gelmiştir. Moleküler yöntemlerin ve panellerin kullanımının artmasıyla bu alanda daha çok çalışmanın yapılması beklenmektedir.

**Etik Kurul Onayı:** Değerlendirmeye alınan her bir çalışmanın kendi etik kurul onayı bulunup bu çalışma için etik kurul onayı gerekli değildir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

**Hasta Onamı:** Gerekli değildir.

**Ethics Committee Approval:** Not required. All the studies included in this article are approved by their own ethics committee.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** The authors declared that this study received no financial support.

**Informed Consent:** Not applicable.

## KAYNAKLAR

1. Lipkin WI, Hornig M. Diagnostics and discovery in viral central nervous system infections. *Brain Pathol.* 2015;25(5):600-4. <https://doi.org/10.1111/bpa.12277>
2. Granerod J, Tam CC, Crowcroft NS. Challenge of the unknown: A systematic review of acute encephalitis in non-outbreak situations. *Neurology.* 2010;75(10):924-32. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11d65>
3. Wilson MR, Tyler KL. Issues and updates in emerging neurologic viral infections. *Semin Neurol.* 2011;31(3):245-53. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287650>
4. Tyler KL. Emerging viral infections of the central nervous system: Part 1. *Arch Neurol.* 2009;66(8):939-48. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.153>
5. Tyler KL. Emerging viral infections of the ventral nervous system: Part 2. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1065-74. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.189>
6. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):303-27. <https://doi.org/10.1086/589747>
7. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Med Mal Infect.* 2017;47(3):221-35. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.02.003>
8. He T, Kaplan S, Kamboj M, Tang YW. Laboratory diagnosis of central nervous system infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(11):1-21. <https://doi.org/10.1007/s11908-016-0545-6>
9. Günaydın B, Şafak B, Gülen D, Erdal B, Kiraz N. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen BOS örneklerinin moleküler ve konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilmesi. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım

- 2019, Bayraklı, İzmir; 2019:P215.
10. Gültepe B, Bayram Y, Güdücüoğlu H, Çıkman A, Berktaş M. Investigation of bacterial and viral meningitis agents with different PCR methods at a university hospital. *Abant Med J.* 2015;4(2):125-9. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2015.64325>
  11. Kahraman H, Tünger A, Şenol Ş, ve ark. Toplum kökenli santral sinir sistemi enfeksiyonlarında bakteriyel ve viral etiolojinin moleküler yöntemlerle değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2017;51(3):277-85. <https://doi.org/10.5578/mb.57358>
  12. Kaşifoğlu N, Aslan M, Durmaz G, Us T. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında, Herpes Simplex Virüs varlığının beyin omurilik sıvısı örneklerinde real-time PZR yöntemiyle araştırılması. *Osmangazi J Med.* 2017;39(3):62-7. <https://doi.org/10.20515/otd.307373>
  13. Akkaya O, Güvenç HI, Yüksekaya Ş, et al. Real-time PCR detection of the most common bacteria and viruses causing meningitis. *Clin Lab.* 2017;63(4):827-32. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160912>
  14. Çiftçi Kavaklıoğlu B, Çoban E, Şen A, et al. Review of viral encephalitis cases seen at a tertiary care center in Turkey: Focus on Herpes Simplex Type 1. *Noropsikiyatri Ars.* 2017;54(3):209-15. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12540>
  15. Zeytinoğlu A, Erensoy S, Sertöz R, ve ark. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında viral etiolojinin İzmir’de bir üniversite hastanesinin yedi yıllık verileri üzerinden değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2017;51(2):127-35. <https://doi.org/10.5578/mb.53825>
  16. Terzi HA, Aydemir Ö, Karakeçe E, Köroğlu M, Altındış M. Viral ensefalit/menenjit şüpheli hastalarda, beyin omurilik sıvısı örneklerinde Herpes Simplex virüslerinin real-time PZR ile araştırılması. *SDU Sağlık Bilim Derg.* 2018;9(4):17-20. <https://doi.org/10.22312/sdusbed.425323>
  17. Şirin MC, Göktaş Ş. Determination of the prevalence of viral, bacterial and fungal pathogens causing meningitis by using multiplex real-time polymerase chain reaction. *Acta Medica Mediterr.* 2018;34:127. <https://doi.org/10.19193/0393-6384>
  18. Varıcı Balcı FK, Sayiner AA. Viral etkenlere bağlı santral sinir sistemienfeksiyonlarınınyediyıllıkdeğerlendirmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2019;53(4):434-41. <https://doi.org/10.5578/mb.68012>
  19. Ergunay K, Sayiner AA, Litzba N, et al. Multicentre evaluation of central nervous system infections due to Flavi and Phleboviruses in Turkey. *J Infect.* 2012;65(4):343-9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.05.010>
  20. Öcal M, Orsten S, Inkaya AC, et al. Ongoing activity of Toscana Virus Genotype A and West Nile Virus Lineage 1 Strains in Turkey: A clinical and field survey. *Zoonoses Public Health.* 2014;61(7):480-91. <https://doi.org/10.1111/zph.12096>
  21. Koçak AA, Öcal M, Polat M, ve ark. bufavirusun çocuklar ve erişkinlerdeki viral santral sinir sistemi enfeksiyonlarının etiolojisi açısından çok merkezli olarak araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2017;51(2):191-4. <https://doi.org/10.5578/mb.54035>
  22. Sağlık İ, Sarınoğlu RC, Mutlu D, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Epstein-Barr Virus (EBV) DNA’sının araştırılması için gönderilen örneklerin değerlendirilmesi. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Belek, Antalya; 2013:PS447.
  23. Sağlık İ, Sarınoğlu RC, Mutlu D, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Adenovirus DNA’sının araştırılması için gönderilen örneklerin değerlendirilmesi. 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Belek, Antalya; 2013:PS467.
  24. Feyzioğlu B, Özdemir M, Yavru S, Baykan M. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu düşünülen olgularda Herpes grubu virüslerin Konya bölgesinde son 3 yıldaki dağılımı. XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 12-16 Kasım 2014, Belek Antalya; 2014:PS-349.
  25. Çorabatır Dirim C, Tezcan Ülger S, Aslan G, ve ark. Aseptik menenjit şüpheli hastalara ait BOS örneklerinde Human Parechovirus ve enterovirusların araştırılması. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 18-22 Kasım 2015, Belek, Antalya; 2015:PS365.
  26. Şirin CM, Göktaş Ş. Real-Time Multiplex PCR kullanarak, 23 menenjit etkeni ile ilgili aldığımız sonuçlar. XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 16-20 Kasım 2016, Belek, Antalya; 2016:PS-273.
  27. Sağlık İ, Sarınoğlu RC, Peker BO, Mutlu D, Özhak Baysan B, Çolak D. Aseptik menenjit hastalarının BOS örneklerinde enterovirüslerin araştırılması. XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 16-20 Kasım 2016, Belek, Antalya; 2016:PS-334.
  28. Altay Koçak A, Öcal M, Ergünay K, Özkul A, Bozdayı G. Investigation of enterovirus RNA in patients with central nervous system infections. 20<sup>th</sup> European Society for Clinical Virology Annual Meeting, Stresa, Italy; 2017:090.
  29. Akkaya O, Kaya M, Övet H, ve ark. Konya bölgesinde görülen menenjit etkenlerinin moleküler yöntemlerle belirlenmesi. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 08-12 Kasım 2017, Antalya; 2017:PS-224.



30. Can Sarinoğlu R, Aksu B, Saran B, Söyletir G. Detection of central nervous system (CNS) pathogens by multiplex PCR in cerebrospinal fluid (CSF) samples. 21<sup>st</sup> European Society for Clinical Virology Annual Meeting, 23-26 September 2018, Atina, Yunanistan; 2018:P266.
31. Bayrakdar F, Coşgun Y, Gülay K. 2014-2018 yılları arasında aseptik menenjit vakalarından izole edilen enteroviruslerin moleküler epidemiyolojisi. International XXXVIII. Turkish Microbiology Congress, 04-08 November 2018, Antalya, Türkiye; 2018:PS-276.
32. Çiçek C, Zeytinoğlu A, Dinç Z, ve ark. BOS'da saptanan HBOV: Menenjit ve ensefalit etkeni mi? International XXXVIII. Turkish Microbiology Congress, 04-08 November 2018, Antalya, Türkiye; 2018:SS-053.
33. Çiçek C, Zeytinoğlu A, Erensoy S, et al. Prospective evaluation of rapid syndromic molecular panel in patients with meningitis and encephalitis. 22nd Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology, 11-14 September 2019, Kopenhag, Danimarka; 2019:P153.
34. Dündar D, Toçoğlu H. Filmarray Menenjit/Ensefalit paneli sonuçlarının değerlendirilmesi. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım 2019, Bayraklı, İzmir; 2019:P216.
35. Çetin Duran A, Kula Atik T. Menenjit etkenlerinin real-time PCR yöntemiyle araştırılması ve biyokimyasal sonuçlarla karşılaştırılması. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım 2019, Bayraklı, İzmir; 2019:P217.
36. Yılmaz N, Şamlıoğlu P, Bayram A, Doğan G, Yılmaz Hancı S. Üçüncü basamak bir hastane laboratuvarında beyin omurilik sıvısında izole edilen bakteriyel ve viral etkenlerin beş yıllık değerlendirilmesi. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım 2019, Bayraklı, İzmir; 2019:P218.
37. Cezaroğlu Y, Kaygısız G, Sesli Çetin E, Şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B. Multiplex real-time PCR yöntemi ile BOS örneklerinden izole edilen bakteriyel ve viral menenjit etkenlerinin incelenmesi. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım 2019, Bayraklı, İzmir; 2019:P219.
38. Önel M, Mehdiyeva A, Yaman M, Bolat E, Ağaçfidan A. Beyin omurilik sıvısı örneklerinde viral menenjit etkelerinin multiplex real time PCR yöntemi ile retrospektif olarak araştırılması. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım 2019, Bayraklı, İzmir; 2019:P220.
39. Us T, Erşen T, Durmaz G, Kaşifoğlu N. santral sinir sistemi enfeksiyon etkenlerinin multiplex PCR yöntemiyle tanımlanması. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Ekim-01 Kasım 2019, Bayraklı, İzmir; 2019:P221.
40. Kuşucu MA, Ergin S, Abdelkareem A, Gözün E, Midilli K. Rutin inceleme ile negatif bulunan beyin omurilik sıvısı örneklerinde Batı Nil Ateşi Virusü, Toscana Virusü ve Lenfosittik Koriomenenjit Virusü'nün araştırılması. XXXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 3-7 Kasım 2012, Kuşadası, Aydın; 2012:P203.
41. Bayar Z. Santral sinir sistemi enfeksiyonu ön tanı hastalarının kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinde Batı Nil Virüsü'nün araştırılması ve sonuçların karşılaştırılması. [Doktora tezi]. Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2015.
42. Balin ŞÖ, Sağmak Tartar A, Demirdağ K, Akbulut A. Analysis of patients with central nervous system infection at our clinic: Five-year Results. *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob*. 2019;8:2-9. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2019.2019.13>
43. Sipahi OR, Nazlı Zeka A, Taşbakan M, et al. Pooled analysis of 899 nosocomial meningitis episodes from Turkey. *Turkish J Med Sci*. 2017;47(1):29-33. <https://doi.org/10.3906/sag-1508-102>
44. Erdem H, Inan A, Guven E, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(9):1595-611. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2973-0>
45. Reil H, Bartlime A, Drerup J, Grewing T, Korn K. Clinical validation of a new triplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection and discrimination of Herpes simplex virus types 1 and 2. *J Mol Diagnostics*. 2008;10(4):361-7 <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2008.070104>.
46. Wolffs PFG, Vink C, Keijndener J, et al. Evaluation of MeningoFinder, a novel multiplex ligation-dependent probe amplification assay for simultaneous detection of six virus species causing central nervous system infections. *J Clin Microbiol*. 2009;47(8):2620-2. <https://doi.org/10.1128/JCM.02436-08>
47. Walls T, McSweeney A, Anderson T, Jennings LC. Multiplex-PCR for the detection of viruses in the CSF of infants and young children. *J Med Virol*. 2017;89(3):559-61. <https://doi.org/10.1002/jmv.24461>
48. Rotbart HA. Viral Meningitis. *Semin Neurol*. 2000;20(2):277-92. <https://doi.org/10.1055/s-2000-9427>
49. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, et al. Aseptic meningitis in children: Analysis of 506 cases. *PLoS One*. 2007;2(7):e674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000674>
50. Romero JR. Diagnosis and management of enteroviral



- infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4(4):309-16.  
<https://doi.org/10.1007/s11908-002-0023-1>
51. Rudolph H, Schrotten H, Tenenbaum T. Enterovirus infections of the central nervous system in children: An update. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5):567-9.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001090>
52. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PLoS One.* 2014;9(9):e104169.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104169>
53. Barbadoro P, Marigliano A, Ricciardi A, D’Errico MM, Prospero E. Trend of hospital utilization for encephalitis. *Epidemiol Infect.* 2012;140(4):753-64.  
<https://doi.org/10.1017/S0950268811001002>
54. Bernard S, Mailles A, Stahl JP. Epidemiology of infectious encephalitis, differences between a prospective study and hospital discharge data. *Epidemiol Infect.* 2013;141(11):2256-68.  
<https://doi.org/10.1017/S0950268812002518>
55. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B. Herpes Simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: Incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):875-80.  
<https://doi.org/10.1086/521262>
56. Sgarabotto D, Buoro S, Mengoli C, et al. PCR in meningoencephalitis diagnosis. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(6):689-92.  
<https://doi.org/10.1080/003655400459649>
57. Pandey U, Greninger AL, Levin GR, Jerome KR, Anand VC, Dien Bard J. Pathogen or bystander: clinical significance of detecting HHV-6 in pediatric CSF. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00313-20.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.00313-20>
58. Kalaycioglu H, Korukluoglu G, Ozkul A, et al. Emergence of West Nile virus infections in humans in Turkey, 2010 to 2011. *Surveill Outbreak Reports.* 2012;17.
59. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Historical data by year - West Nile fever seasonal surveillance. West Nile Fever data, 2018. [<https://ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/historical>]. (Eriřim tarihi: 2.4.2020)