

Profil Klinis dan Faktor Risiko Hidrosefalus Komunikans dan Non Komunikans pada Anak di RSUD dr. Soetomo

Denisa Dwi Rahmayani, Prastiya Indra Gunawan,* Budi Utomo**

* Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. Soetomo Surabaya

** Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Latar belakang. Hidrosefalus merupakan salah satu kelainan kongenital tersering pada anak yang dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup anak. Penyebab hidrosefalus masih belum banyak diketahui dan faktor risikonya belum banyak dipelajari.

Tujuan. Mengevaluasi dan mengidentifikasi faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya hidrosefalus komunikans dan non komunikans pada anak.

Metode. Penelitian analitik observasional pada 80 pasien anak yang menderita hidrosefalus dengan menggunakan data sekunder di pusat rekam medis RSUD dr. Soetomo. Analisis menggunakan *chi-square* dan regresi logistik.

Hasil. Prevalensi hidrosefalus komunikans dan non komunikans adalah 41,25% dan 58,75%. Hasil analisis menunjukkan meningoensefalitis memiliki hubungan dengan hidrosefalus komunikans ($p=0,023$). Data statistik menunjukkan bahwa manifestasi klinis terbanyak pada hidrosefalus adalah edema otak.

Kesimpulan. Meningoensefalitis merupakan faktor risiko hidrosefalus komunikans. **Sari Pediatri** 2017;19(1):25-31

Kata kunci: anak, hidrosefalus komunikans, non komunikans, meningoensefalitis

Clinical Profile and Risk Factors of Pediatric Communicating and Non Communicating Hydrocephalus at RSUD dr. Soetomo

Denisa Dwi Rahmayani, Prastiya Indra Gunawan,* Budi Utomo**

Background. Hydrocephalus is one of the most common congenital disease in children leading to decrease quality of life. The cause of hydrocephalus is still poorly understood and its risk factors have not been much studied.

Objective. To evaluate and identify the risk factors associated with pediatric communicating and non communicating hydrocephalus.

Method. An analitic observational study, that was conducted in 80 pediatric patient who suffer hydrocephalus using secondary data at center of medical records in RSUD dr. Soetomo. Analysis using Chi-square and binary logistic regression.

Result. Prevalence of communicating hydrocephalus is 41,25% and prevalence of non-communicating hydrocephalus is 58,75%. The result showed that meningoencephalitis has correlation to communicating hydrocephalus ($\text{sig}=0.023$). Statistic data showed the most clinical manifestation of hydrocephalus is brain edema.

Conclusion. Meningoencephalitis is a risk factor of communicating hydrocephalus. **Sari Pediatri** 2017;19(1):25-31

Keywords: pediatric, communicating hydrocephalus, non communicating hydrocephalus, meningoencephalitis

Alamat korespondensi: Dr. Denisa Dwi Rahmayani, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya.
E-mail: denisadwirahmayani@gmail.com

Hidrocefalus merupakan salah satu kelainan kongenital yang paling sering terjadi pada anak.¹ Kasus hidrocefalus bervariasi antara 0,8-3 per 1000 kelahiran.¹⁻³ Di Indonesia, insiden hidrocefalus mencapai 10 permil.⁴ Hidrocefalus dapat menyebabkan konsekuensi yang serius pada anak meliputi penurunan kapasitas intelektual, defisit motorik, kesulitan perilaku sehingga memengaruhi kualitas hidup anak yang terbawa hingga dewasa.⁵ Penyebab hidrocefalus dapat terjadi pada masa prenatal dan perinatal, tetapi hal-hal apa saja yang memicu terjadinya kelainan tersebut sebagian besar belum diketahui secara pasti.⁷ Pemicu hidrocefalus tersering adalah perdarahan diikuti neoplasma dan infeksi meningitis.³ Hidrocefalus dibedakan menjadi hidrocefalus komunikans dan non komunikans/obstruktif berdasarkan lokasi obstruksinya dan memiliki penanganan yang berbeda.^{1,6} Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai faktor risiko hidrocefalus komunikans dan non komunikans.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan mengidentifikasi faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya hidrocefalus komunikans dan non komunikans pada anak. Hal ini diperlukan untuk mengurangi insidens hidrocefalus komunikans dan non komunikans pada anak dan melakukan penanganan yang tepat bagi penderita.

Metode

Penelitian analitik observasional dengan teknik pengambilan data menggunakan *total sampling* yang dilakukan di pusat rekam medis RSUD dr. Soetomo. Data yang digunakan adalah data pasien rawat inap SMF Ilmu Kesehatan Anak periode Januari 2014-Januari 2016. Ditemukan 92 data pasien hidrocefalus anak dengan 80 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi adalah pasien berusia 0-12 tahun yang memiliki salah satu atau lebih faktor hidrocefalus, antara lain, hidrocefalus kongenital, umur, jenis kelamin, prematuritas, asfiksia, perdarahan otak, *post* infeksi meningitis, infeksi CMV, ensefalitis, tuberkulosis, meningoensefalitis, edema otak, leukemia limfoblastik akut, pneumonia, abses otak, kista otak, mielokel dan otitis media kronis. Sampel kasus merupakan pasien dengan diagnosis hidrocefalus komunikans, sedangkan sampel kontrol adalah pasien dengan

diagnosis hidrocefalus non-komunikans. Kriteria eksklusi adalah usia lebih dari 12 tahun, memiliki diagnosis hidrocefalus tipe *isolated*, *multilobulated* atau *unidentified* dan memiliki data rekam medis yang tidak lengkap.

Pengukuran variabel hidrocefalus komunikans atau non komunikans dilihat dari diagnosis dokter atau hasil *CT-scan* pada rekam medis (skala nominal). Usia pada penelitian ini dibagi menjadi empat kategori menurut WHO, yaitu *neonate* (0-30 hari), *infant* (1 bulan-2 tahun), *young child* (2-6 tahun), dan *child* (6-12 tahun) (skala ordinal). Jenis kelamin dibagi menjadi laki-laki atau perempuan (skala nominal).

Analisis data digunakan SPSS 23. Karakteristik subyek dan manifestasi klinis hidrocefalus disajikan dalam bentuk tabel dan narasi. Uji *chi-square* dilakukan untuk melihat hubungan antara variabel faktor hidrocefalus dengan tipe hidrocefalus. Uji Fisher dilakukan bila uji *chi-square* tidak memenuhi syarat. Analisis regresi logistik digunakan untuk melihat variabel bebas yang paling bermakna dari variabel bebas lain yang diteliti, setelah itu nilai probabilitas dapat ditentukan.

Hasil

Jumlah total pasien hidrocefalus komunikans adalah 33 orang dari 80 (41,25%) pasien hidrocefalus total, sedangkan pasien hidrocefalus non komunikans berjumlah 47 orang (58,75%). Duabelas pasien dieksklusi sehingga didapatkan jumlah sampel total 80 orang.

Tabel 1 menunjukkan jumlah pasien hidrocefalus lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (67,5%). Kategori *infant* merupakan kelompok umur terbanyak 37 (46,25%) orang, sedangkan jumlah pasien paling sedikit pada kategori *neonate* 4 (5%). Subyek penelitian banyak berasal dari luar Surabaya (72,5%) dengan 43 kasus rujukan (53,75%). Sebagian besar pasien memiliki status gizi baik, 17,5% dengan gizi kurang, dan 7,5% dengan gizi buruk.

Tabel 2 menunjukkan 18 (22,5%) orang memiliki manifestasi klinis terbanyak, yaitu edema otak, pneumonia 13 (16,25%) dan meningoensefalitis 12 (15%).

Hasil analisis bivariat menggunakan uji Fisher karena syarat uji *chi-square* tidak terpenuhi. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang

Tabel 1. Karakteristik subyek

	Komunikans	Non komunikans
Jenis kelamin (%)		
Laki-laki	20 (25)	34 (42,5)
Perempuan	13 (16,25)	13 (16,25)
Usia (%)		
<i>Neonate</i> (0-30 hari)	1 (1,25)	3 (3,75)
<i>Infant</i> (1 bulan-2 tahun)	12 (15)	25(31,25)
<i>Yong child</i> (2-6 tahun)	13(16,5)	10 (12,5)
<i>Child</i> (6-12 tahun)	7 (8,75)	9(11,25)
Asal (%)		
Surabaya	10(12,5)	12(15)
Luar Surabaya	23(28,75)	35(43,75)
Status gizi (%)		
Baik	26(32,5)	34(42,5)
Kurang	6(7,5)	8(10)
Buruk	1(1,25)	5(6,25)
Kasus rujukan	19 (23,75)	24 (30)

Tabel 2. Manifestasi klinis hidrocefalus komunikans dan non komunikans

Faktor yang diteliti	Jumlah kasus hidrocefalus			
	Komunikans		Non komunikans	
	n	%	n	%
Kongenital	4	5	7	8,75
Tumor otak	4	5	6	7,5
Asfiksia	-	0	4	5
Prematur	2	2,5	6	7,5
Perdarahan	4	5	4	5
<i>CMV</i>	-	0	3	3,75
Meningitis	1	1,25	1	1,25
Ensefalitis	5	6,25	4	5
TB	4	5	6	7,5
Meningoensefalitis	9	11,25	3	3,75
Edema otak	7	8,75	11	13,75
Leukimia limfoblastik akut	3	3,75	1	1,25
Pneumonia	7	8,75	6	7,5
Abses otak	-	0	2	2,5
Kista	1	1,25	3	3,75
Mielokel	2	2,5	6	7,5
OMK	1	1,25	-	0

signifikan antara meningoensefalitis dengan tipe hidrocefalus ($p=0,023$) dengan OR 5,5. Variabel lain memiliki nilai $p>0,05$, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kejadian hidrocefalus komunikans dan non komunikans dengan 18 variabel lain yang diteliti.

Pada analisis multivariat dengan regresi logistik (Tabel 4) didapatkan nilai $p=0,017$ yang berarti bahwa meningoensefalitis merupakan variabel yang paling berhubungan secara bermakna dengan kejadian hidrocefalus komunikans dibandingkan variabel lain yang diteliti. Pasien hidrocefalus yang mengalami

Tabel 3. Hasil analisis bivariat

		Komunikans		Non komunikans		Bivariat*	
		N	%	n	%	p	OR (IK95%)
Jenis kelamin	Laki-Laki	20	37	34	63	0,27	0,59(0,29-1,52)
	Perempuan	13	50	13	50		
Usia	Neonatus	1	25	3	75	0,275	
	Bayi	12	32	25	68		
	Anak muda	13	57	10	43		
Kongenital	Anak	7	44	9	56	1,000	0,79(0,21-2,95)
	Ya	4	36	7	64		
Tumor	Tidak	29	42	40	58	1,000	0,94(0,24-3,64)
	Ya	4	40	6	60		
Asfiksia	Tidak	29	41	41	59	0,139	
	Ya	0	0	4	100		
Prematur	Tidak	33	43	43	57	0,459	0,44(0,83-2,34)
	Ya	2	25	6	75		
Perdarahan	Tidak	31	43	41	57	0,711	1,44(0,34-6,41)
	Ya	4	50	4	50		
CMV	Tidak	29	40	43	60	0,264	
	Ya	0	0	3	100		
Meningitis	Tidak	33	43	44	57	1,000	1,44(0,87-23,84)
	Ya	1	50	1	50		
Ensefalitis	Tidak	32	41	46	59	0,477	1,92(0,47-7,77)
	Ya	5	56	4	44		
TB	Tidak	28	40	43	60	1,000	0,94(0,24-3,64)
	Ya	4	40	6	60		
Meningoensefalitis	Tidak	29	41	41	59	0,023	5,5(1,36-22,26)
	Ya	9	75	3	25		
Edema otak	Tidak	24	35	44	65	0,817	0,88(0,30-2,58)
	Ya	7	39	11	61		
Leukimia limfoblastik akut	Tidak	26	42	36	58	0,301	4,60(0,46-46,31)
	Ya	3	75	1	55		
Pneumonia	Tidak	30	39	46	61	0,313	1,84(0,56-6,08)
	Ya	7	54	6	46		
Abses otak	Tidak	26	39	41	61	0,509	
	Ya	0	0	2	100		
Kista	Tidak	33	42	45	58	0,639	0,46(0,05-4,61)
	Ya	1	25	3	75		
Mielokel	Tidak	32	42	44	58	0,459	0,44(0,83-2,34)
	Ya	2	25	6	75		
OMK	Tidak	31	43	41	57	0,412	
	Ya	1	100	0	0		
Total		33	41	47	59		

Tabel 4. Analisis multivariat

Variabel	Koefisien	p	OR (IK95%)
<i>Myelocoele</i>	-0,777	0,403	0,46(0,07-2,84)
Jenis kelamin	-0,589	0,267	0,55(0,2-1,57)
Perdarahan	1,211	0,144	3,36(0,66-17,03)
Edema otak	-0,981	0,171	0,37(0,09-1,53)
Ensefalitis	0,968	0,011	6,32(1,53-26,03)
Meningoensefalitis	1,705	0,017	5,5(1,36-22,26)
Konstanta	-0,606	0,017	0,54

meningoensefalitis memiliki probabilitas 75% untuk menderita hidrocefalus komunikans.

Pembahasan

Secara distributif didapatkan laki-laki lebih banyak menderita hidrocefalus, baik tipe komunikans maupun non komunikans, dibandingkan perempuan dengan rasio 2,1:1. Hal tersebut hampir serupa dengan penelitian yang dilakukan Islam dkk⁹ yang melaporkan rasio 2,6:1 untuk kejadian hidrocefalus pada laki-laki. Abdullah dan Naing¹⁰ juga melaporkan rasio pasien hidrocefalus di Malaysia sebesar 3:1 untuk laki-laki. Status sosial-ekonomi merupakan salah satu faktor yang dirasa sebagai penyebab, hal ini dikarenakan masyarakat dengan kelas sosial yang lebih rendah lebih berhati-hati dalam menjaga bayi laki-laki dan relatif lebih lalai pada bayi perempuan.⁹ Dominasi laki-laki ini juga memiliki keterkaitan dengan faktor genetik, yaitu gen resesif terkait-X yang menyebabkan obstruksi akuaduktus sehingga terjadi hidrocefalus non komunikans.¹¹

Penderita hidrocefalus terbanyak berada pada kategori *infant*, yaitu pasien dengan usia terbanyak antara 1-5 bulan. Studi populasi oleh Islam dkk⁹ pada bayi baru lahir hingga berumur 12 bulan menunjukkan bahwa umur 4-6 bulan merupakan umur terjadinya hidrocefalus paling banyak. Sementara itu, studi di Afrika dilaporkan bahwa usia 2-3 bulan merupakan usia puncak terjadinya hidrocefalus.¹² Abdullah dan Naing¹⁰ melaporkan distribusi usia pasien hidrocefalus anak di Malaysia, yaitu 30% *neonate*, 35% berusia 1 bulan sampai 1 tahun, 28% berusia 1-5 tahun dan 19 6.7% berusia 6-13 tahun.

Tujuh puluh dua koma lima persen pasien hidrocefalus berasal dari luar Surabaya dan 53,75% merupakan kasus rujukan. Van Landingham⁸ melaporkan bahwa distribusi geografis tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap lokalisasi hidrocefalus.

Hidrocefalus tidak hanya menimbulkan gangguan neurologis seperti gangguan motorik, retardasi mental, atau penurunan intelegensi, tetapi juga gangguan urologi dan *bowel*.³ Pada penelitian ini didapatkan pasien hidrocefalus yang mengalami gizi kurang 17,5% dan gizi buruk 7,5%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara tipe hidrocefalus dengan edema otak, tetapi secara deskriptif menunjukkan bahwa manifestasi klinis hidrocefalus terbanyak adalah edema otak. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Fishman¹³ yang melaporkan bahwa edema otak dapat terjadi pada berbagai bentuk hidrocefalus obstruktif/ non komunikans. Patofisiologi edema otak pada hidrocefalus non komunikans dijelaskan Unterberg dkk¹⁴ dan Jha,¹⁵ yaitu edema interstisial yang menyebabkan obstruksi aliran keluar cairan serebrospinal dan tekanan intraventrikular yang meningkat. Hal tersebut diduga akibat protein integral pada membran sel otak yang disebut *Aquaporin-4 (AQP4)* yang mengatur pergerakan cair keluar masuk otak terganggu sehingga memperburuk terjadinya hidrocefalus obstruktif.¹⁶ Ketika terjadi pembengkakan otak, aliran keluar CSS akan terhambat sehingga menyebabkan akumulasi CSS di dalam ventrikel, keadaan ini disebut hidrocefalus.

Pada penelitian ini, pasien meningoensefalitis dengan hidrocefalus komunikans 11,25% dan ditemukan adanya hubungan antara meningoensefalitis dengan hidrocefalus komunikans. Hasil studi observasional Pelegrin dkk¹⁷ melaporkan bahwa 14% pasien meningoensefalitis akibat *Listeria monocytogenes* mengalami hidrocefalus dan hasil analisis multivariat memperlihatkan adanya hubungan antara hidrocefalus dan penggunaan antibiotik empirik yang tidak sesuai sebagai faktor risiko kematian. Studi retrospektif dari Taiwan¹⁸ meneliti bahwa insiden kejadian hidrocefalus dengan bakterial meningitis (sebagian

besar agen kausatifnya adalah *Klebsiella pneumoniae* dan *Streptococcus viridans*) sebesar 21% dan semuanya termasuk tipe hidrosefalus komunikans. Sebuah review sistematis dari Edmond dkk¹⁹ menganalisis tingkat risiko hidrosefalus akibat meningitis bakteri pada pasien lebih dari 1 bulan sebesar 7,1%.

Meningoensefalitis sebagian besar disebabkan oleh virus atau bakteri. Penyebab meningoensefalitis pada penelitian ini sebagian besar belum diketahui, tetapi diduga lebih banyak akibat virus karena hasil kultur yang menunjukkan nilai negatif. Infeksi virus merupakan etiologi tersering dari meningitis aseptik.²⁰ Patogen virus tersering yang menyebabkan infeksi SSP adalah HEV (*human enterovirus*), HSV-1, HSV-2, CMV, VZV, EBV.²¹ Data statistik dari studi terbaru menunjukkan bahwa hingga 57% infeksi virus SSP akibat enterovirus, dan sebagian besar terjadi pada anak,²² kemudian diikuti oleh herpesvirus.²⁰

Patofisiologi meningoensefalitis virus dijelaskan oleh Hartley, Evans, dan MacDermott.²² Virus pertama kali masuk ke tubuh melalui sistem respirasi, gastrointestinal, traktus urogenital atau melalui kulit. Sebagian besar virus bereplikasi dekat portal masuk dan memperoleh akses ke SSP melalui rute hematogen, kemudian masuk menyebrang ke pleksus koroid. Patogenesis terjadinya hidrosefalus komunikans adalah produksi yang berlebihan pada CSS atau absorpsi yang kurang di ruang subarahnoid. Virus yang telah mencapai pleksus koroid akan menyebar melalui CSS hingga mencapai meningeal dan sel endotel. Virus akan bereplikasi yang selanjutnya menyebabkan destruksi sel dan inflamasi. Respon inflamasi inilah yang menunjukkan simptom demam, kaku kuduk, sakit kepala dan fotofobia. Respon inflamasi ini juga membatasi replikasi virus dan lama sindrom meningitis. Inflamasi di dalam ruang CSS menyebabkan hambatan ambilan CSS oleh vili arahnoid sehingga terjadi hidrosefalus komunikans.²³

Kesimpulan

Angka kejadian hidrosefalus komunikans dan non komunikans pada anak di RSUD dr. Soetomo dari Januari 2014 hingga Januari 2016 sebesar 35,9% dan 51,1%. Edema otak merupakan manifestasi klinis terbanyak pada penderita hidrosefalus anak di RSUD Dr. Soetomo. Meningoensefalitis merupakan faktor risiko terjadinya hidrosefalus komunikans.

Daftar pustaka

1. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Gen* 2014;57:359–68.
2. Cavalcanti DP, Salomão MA. Incidence of congenital hydrocephalus and the role of the prenatal diagnosis. *Jornal de Pediatria* 2003;79:135–40.
3. Persson, EK, Hagberg, G, Uvebrant, P. Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989–1998. *Acta Paediatrica* 2005;94:726–32.
4. Maliawan S, Andi Asadul I, Bakta M. Perbandingan teknik endoscopic third ventriculostomy (ETV) dengan ventriculoperitoneal shunting (VP Shunting) pada hidrocephalus obstruktif: perbaikan klinis dan perubahan Interleukin- β , Interleukin-6, dan neural growth faktor cairan serebrospinalis [disertasi]. Denpasar: Universitas Udayana, 2008.
5. McAllister JP, Williams MA, Walker ML, Kestle JR, dkk. An update on research priorities in hydrocephalus: overview of the third National Institutes of Health–sponsored symposium “opportunities for hydrocephalus research: pathways to better outcomes”. *J Neurosurg* 2015;123:1427–38.
6. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Buku ajar patologi*. Edisi ke-7. Jakarta: Penerbit. Buku Kedokteran EGC; 2007.h.346.
7. Zhang J, Williams MA, Rigamonti D. Genetics of human hydrocephalus. *J Neurol* 2007;253:1255–66.
8. Van Landingham M, Nguyen TV, Roberts A, Parent AD, Zhang J. Risk factors of congenital hydrocephalus: a 10 year retrospective study. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry* 2009;80:213–7.
9. Islam, MA, Amin, MR, Rahman, MA, Hossain, MA, Barua, KK, Hossain, M. Fontanelle as an indicator of hydrocephalus in early childhood. *Bangladesh J Neurosci* 2014;27:83–6.
10. Abdullah J, Naing NN. Hydrocephalic children presenting to a Malaysian community-based university hospital over an 8-year period. *Pediatric Neurosurg* 2001;34:13–9.
11. Ekici, AB, Hilfinger D, Jatzwauk M, Thiel CT, Wenzel D, Lorenz I, dkk. Disturbed WNT signalling due to a mutation in CCDC88C causes an autosomal recessive non-syndromic hydrocephalus with medial diverticulum. *Mol Syndromol* 2010;1:99–112.
12. Salvador SF, Henriques JC, Munguambe M, Vaz RM, Barros HP. Hydrocephalus in children less than 1 year of age in Northern Mozambique. *Surg Neurol Int* 2014;5:175. doi: 10.4103/2152-7806.146489. eCollection 2014.
13. Fishman, RA. Steroids in the treatment of brain edema. *NEJM* 1982;306:359–60.

14. Unterberg, AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience* 2004;129:1019-27.
15. Jha, SK. Cerebral edema and its management. *Med J Armed Forces India (MJAFI)* 2003;59:326-31.
16. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatric Nephrol* 2007; 22:778-84.
17. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, Ribera A, Verdaguer R, Martínez-Yelamos S, dkk. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection* 2014;42:817-27.
18. Wang KW, Chang WN, Chang HW, Wang HC, Lu CH. Clinical relevance of hydrocephalus in bacterial meningitis in adults. *Surg Neurol* 2005;64:61-5.
19. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:317-28.
20. Hoyer C, Eisele P, Ebert AD, Schneider S, Gass A, Fatar M, dkk. Blood-CSF-barrier dysfunction is a marker for encephalitic involvement in patients with aseptic meningitis/meningoencephalitis. *J Clin Virol* 2016;84:82-6.
21. Shi X, Wu R, Shi M, Zhou L, Wu M, Yang Y, dkk. Simultaneous detection of 13 viruses involved in meningoencephalitis using a newly developed multiplex PCR Mag-array system. *Int J Infect Dis* 2016;49:80-6.
22. Hartley L, Evans J, MacDermott NE. Management and outcome in viral meningo-encephalitis. *Paediatrics and Child Health* 2011;21:488-94.
23. Guney F, Gumus H, Ogmegul A, Kandemir B, Emlik D, Arslan U, Tuncer I. First case report of neurobrucellosis associated with hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:739-42.