



## Meningit Şüpheli Hastaların Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinde Meningit Paneli ile Etkenlerin Araştırılması

### Investigation of Agents By Meningitidis Panel In Cerebrospinal Fluid Samples of Patients with Suspected Meningitis

Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Muhammet Samet Emre Daştan, Demet Gür Vural,  
 Kemal Bilgin, Asuman Birinci

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, SAMSUN

**ORCID ID:** Yeliz Tanrıverdi Çaycı <https://orcid.org/0000-0002-9251-1953>, Muhammet Samet Emre Daştan <https://orcid.org/0000-0002-9251-1953>, Demet Gür Vural <https://orcid.org/0000-0003-2974-6589>, Kemal Bilgin <https://orcid.org/0000-0002-8892-2223>, Asuman Birinci <https://orcid.org/0000-0002-8653-4710>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, e-posta / e-mail: [yeliztanriverdi@gmail.com](mailto:yeliztanriverdi@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 30-04-2021

Kabul Tarihi / Accepted: 29-06-2021

Yayın Tarihi / Online Published: 30-08-2021

Tanrıverdi Çaycı Y., Daştan M.S.E., Gür Vural D., Bilgin K., Birinci A. Meningit Şüpheli Hastaların Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinde Meningit Paneli ile Etkenlerin Araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2021;5(2):98-104

#### Özet

**Amaç** Meningit, beyni saran meningeal zarların ve spinal kordun enflamasyonudur. Bakteri, virüs ve mantarlar gibi pek çok etken menenjitte yol açabilir. Menenjit; antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmelere rağmen hala ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu sebeple menenjitte tedaviye erken başlangıç mortalite ve morbiditenin düşürülmesi için çok önemlidir. Bu çalışmada hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen beyin omurilik sıvısı örneklerinde (BOS) Real-Time polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile tespit edilen menenjit etkenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod** Bu çalışmada 01/08/2019-30/09/2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Laboratuvarı'na gönderilen 169 hastanın BOS örneği çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada Real-Time PZR yöntemi ile çalışan SmartCycler by Cepheid cihazıyla BOS örnekleri çalışılmıştır. Bu sistemde Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Herpes simplex-1 (HSV-1), Herpes simplex-2 (HSV-2), Human herpes virüs type-6 (HHV-6), Epstein barr virüs (EBV), Varicella zoster virüs (VZV) ve Sitomegalo virüs (CMV) etkenleri tespit edilebilmektedir.

**Bulgular** Çalışmaya 169 hastanın BOS örneği dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %50.88'i erkek, %49.12'si kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastalarımızın %63.90'ı <18 yaş grubu hastalardan, %36.10'u ise >18 yaş grubu hastalardan oluşmaktadır. PZR sonucuna göre pozitiflik saptanan hasta sayısı 20 olup pozitiflik oranı %11.83'tür. Pozitiflik saptanan örneklerin %40'ını S. pneumoniae, %20'sini HSV-1, %15'ini N. meningitidis, %5'ini EBV, %5'ini H. influenzae, %5'ini HHV-6, %5'ini HSV-2 ve %5'ini VZV oluşturmaktadır.

**Sonuç** Meningit hastalarında uygun ve yeterli antimikrobiyal tedavi için öncelikle etkenin belirlenmesi gerekmektedir. PZR gibi moleküler yöntemlerle etkenlerin erken saptanması mümkündür ve bu alanda PZR'nin sağladığı erken tanı avantajından yararlanılmaldır.

**Anahtar Kelimeler** PZR, Menenjit, Beyin omurilik sıvısı

#### Özet

**Aim** Meningitis is an inflammation of the meningeal membranes and spinal cord that surround the brain. Meningitis; despite advances in antimicrobial and supportive treatment methods, it is still a serious cause of mortality and morbidity. For this reason, emergency treatment in meningitis is very important in reducing mortality and morbidity. In this study, it was aimed to evaluate the factors detected by Real-Time PCR method in cerebrospinal fluid (CSF) samples that are sent to our hospital's microbiology laboratory.

**Material and Method** In this study, CSF samples of 169 patients who were sent to Ondokuz Mayıs University Microbiology Laboratory between 01/08/2019-30/09/2020 were included. In the study, CSF samples were studied with the SmartCycler by Cepheid working with Real-Time PCR method. In this system, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Herpes simplex-1 (HSV-1), Herpes simplex-2 (HSV-2), Human herpes virus type-6 (HHV-6), Epstein barr virus (EBV), Varicella zoster virus (VZV) and Sitomegalo virus (CMV) factors can be detected.

**Results** CSF samples of 169 patients were included in the study. 63.90% of our patients are patients in the <18 age group, and 36.10% are patients in the >18 age group. The number of PCR positive patients results were 20 and the positivity rate was 11.83%. Positive samples consist of 40% S. pneumoniae, 20% HSV-1, 15% N. meningitidis, 5% EBV, 5% H. influenzae, 5% HHV-6, 5% HSV-2 and 5% VZV.

**Conclusion** In meningitis patients, the agent must first be determined for appropriate and adequate antimicrobial treatment. It is possible to detect the factors early with molecular methods such as PCR, and the early diagnosis advantage provided by PCR should be used in this field.

**Keywords** PCR, Meningitis, Cerebrospinal fluid

## GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları; menenjit, ensefalit, meningoensefalit, SSS absesi, subdural-epidural abse, postenfeksiyöz ensefalomyelit ve SSS'nin yavaş ilerleyen enfeksiyonları gibi pek çok farklı şekilde karşımıza çıkabilir. Bu klinik tablolar her yaşta görülebilmekte ve enfeksiyonun tipine göre akut, subakut veya kronik olarak karşımıza çıkabilmektedir<sup>1-2</sup>. Menenjit; beyin-omurilik sıvısının inflamasyonu olarak tanımlanır. Akut pürülan menenjitlerde etken olarak genellikle bakteriler tespit edilirken; akut aseptik menenjitlerde etken genellikle virüslere aittir. Akut bakteriyel menenjit olgularının %80-85'inden *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* sorumludur ancak yaşa göre ve altta yatan koşullara göre etkenlerin görülme sıklığı farklılık göstermektedir<sup>3-4</sup>. Aseptik menenjit olgularının ise %80-95'inden polio dışı enterovirusların sorumlu olduğu bildirilmiştir<sup>5</sup>. SSS enfeksiyonları antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmelere rağmen hala ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir<sup>6</sup>. Bu sebeple SSS enfeksiyonlarının tanısı hızlı bir şekilde konulmalı ve doğru tedavi verebilmek açısından etken mümkün olduğunca hızlı bir şekilde tespit edilmelidir. SSS enfeksiyonlarının tanısında hücre sayımı, Gram ve Aside rezistant boyama (ARB) boyama, bakteriyel kültür ve nükleik asit tespitine yönelik PZR gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. PZR'nin diğer yöntemlere göre birçok avantajı bulunmaktadır. Örneğin; PZR'nin, bakteri kültürüne karşı en büyük avantajı hızlı sonuçlanması, canlı bakteriye ihtiyaç duymaması ve yüksek duyarlılığa sahip olmasıdır<sup>7</sup>. Bu nedenle son yıllarda en sık kullanılan yöntem olmuştur<sup>2-8</sup>. PZR yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntem olmasından dolayı birçok laboratuvar da BOS'da *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *Herpes simpleks* tip-1 (HSV-1), *Herpes simpleks* tip-2 (HSV-2), Human herpes virüs tip-6 (HHV-6), Epstein barr virüs (EBV), *Varicella zoster virüs* (VZV), *Sitomegalovirüs* (CMV), *Cryptococcus neoformans*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* gibi çeşitli bakteriyel, fungal ve viral etkenler tespit edilebilmektedir<sup>9</sup>. Bu çalışmada Ondokuz Mayıs

Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na multipleks PZR yöntemi ile bakteriyel ve viral etkenlerin araştırılması için gönderilen BOS örneklerinde elde edilen sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışmada 01/08/2019 - 30/09/2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Laboratuvarı'na gönderilen 169 hastanın BOS örneği retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Çalışmada Real-Time PZR yöntemi ile çalışan SmartCycler(Cepheid, ABD) cihazı ile BOS örnekleri çalışılmıştır. (hangi ekstraksiyon ve PCR kiti kullanılmış belirtilmeli) Bu sistemde *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, Herpes simpleks tip-1 (HSV-1), Herpes simpleks tip-2 (HSV-2), Human herpes virüs tip-6 (HHV-6), Epstein barr virüs (EBV), *Varicella zoster virüs* (VZV) ve *Sitomegalovirüs*(CMV) etkenleri tespit edilebilmektedir. BOS örnekleri üretici firma önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

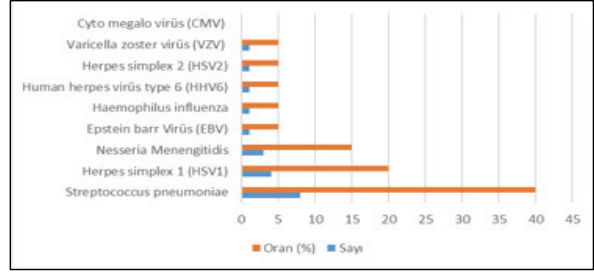
BOS örnekleri kan kültür şişesinde kültür için Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Gönderilen örnekler BacT/Alert (Biomeriux, Fransa) kan kültür cihazında inkübe edilmiştir. Üreme saptanan örnekler koyun kanlı agar, eozin metilen blue agar ve çikolata agara ekimleri yapılmıştır ve 36°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Bakterilerin tanımlanması Vitek MS (Biomeriux, Fransa) ve antimikrobiyal duyarlılıkları Vitek2 Kompakt (Biomeriux, Fransa) otomatize sistemlerinde çalışılmıştır.

Santrifüj edilmemiş örneklerden hücre sayımı ve gram boyama yapılmıştır.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurul onayı alınmıştır (B.30.2.ODM.0.20.08/318).

## BULGULAR

Çalışmaya 169 hastanın BOS örneği dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %50.88'i erkek, %49.12'si kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastalarımızın %63.90'ı <18 yaş grubu hastalardan, %36.10'u ise >18 yaş grubu hastalardan oluşmaktadır (Tablo 1). PZR sonucuna göre pozitiflik saptanan hasta sayısı 20'dir (%11.83). Pozitiflik saptanan örneklerin %40'ını *S. pneumoniae*, %20'sini HSV-1, %15'ini *N. meningitidis*, %5'ini EBV, %5'ini *H. influenza*, %5'ini HHV-6, %5'ini HSV-2 ve %5'ini VZV oluşturmaktadır. *S. pneumoniae* pozitif saptanan etkenler içerisinde %40 oranla ilk sırada yer alırken HSV-1 %20 ile ikinci sırada, *N. meningitidis* %15 ile üçüncü sırada yer almıştır (Şekil 1). Pozitiflik saptanan BOS örneklerinden 12 örnek için bakteriyel kültür istemi de yapılmış ve sadece bir örnekte üreme tespit edilmiştir. Bu üreme de PZR sonucu ile örtüşecek şekilde *S. pneumoniae* olmuştur. Gram boyalı mikroskopik incelemelerde 10 örnekte (%62,5) lökosit varlığı saptanmıştır. Gram boyama incelemesi yapılan örneklerin hiçbirinde mikroorganizma görülemediği. Boyasız hücre sayma lamı ile yapılan mikroskopik incelemede ise BOS örneklerinin dokuz tanesinde (%75) lökosit tespit edilmiş olup polimorfo nükleer lökosit(PMNL) oranı bu dokuz örneğin tamamında %70 ve üzeri bulunmuştur, bu örnekler PZR ile bakteriyel etken pozitifliği saptanan örneklerdir.



Şekil 1. BOS örneklerinde saptanan etkenlerin dağılımı

Çalışmamızda pozitif etken saptanan 20 hastadan bir tanesi vefat ederken; diğer 19 hasta uygun tedaviler ile sağlıklarına kavuşup taburcu edilmişlerdir. Vefat eden hastada saptanan etken *S. pneumoniae*'dir.

Laboratuvarımıza gönderilen örneklerin geldikleri servislerin dağılımına bakıldığında en çok örneğinin çocuk acil servisinden (n=39, %23.07) gönderildiği onu çocuk genel servisi (n=35, %20.71) ve nöroloji servisinin (n=25, %14.80) takip ettiği görülmüştür (Tablo 2). Örneklerden izole edilen etkenlerin kliniğe göre dağılımına baktığımızda *S. pneumoniae*'nin en sık izole edilen etken olduğu (n=8, %40) ve en sık çocuk acil servisinden (n=4, %20) gönderildiği saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 1. Saptanan etkenlerin yaşa göre dağılımı.

ETKEN	YAŞ DAĞILIMI						TOPLAM
	0-5	5-18	18-25	25-45	45-65	>65	
<i>S. pneumoniae</i>	2	2	-	1	3	-	8
<i>N. meningitidis</i>	-	2	-	-	1	-	3
<i>H. influenza</i>	-	-	-	1	-	-	1
HSV1-Tip 1	1	1	-	-	2	-	4
HSV2-Tip 2	1	-	-	-	-	-	1
HHV6	1	-	-	-	-	-	1
EBV	-	-	-	1	-	-	1
VZV	-	-	-	-	-	1	1
CMV	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	5	5	-	3	6	1	20

Tablo 2. Örneklerin gönderildiği kliniklerin dağılımı

SERVİS	HASTA SAYISI	ORAN(%)
Çocuk Acil servisi	39	23,08
Çocuk Genel Servisi	35	20,72
Nöroloji servisi	25	14,80
Enfeksiyon Hastalıkları servisi	20	11,83
Çocuk Enfeksiyon servisi	13	7,69
Çocuk Yoğun Bakım servisi	11	6,50
Acil ve İlk Yardım servisi	8	4,73
Çocuk Nöroloji servisi	7	4,15
Nöroloji Yoğun Bakım servisi	4	2,36
Yenidoğan Yoğun Bakım servisi	3	1,78
Beyin Cerrahisi servisi	1	0,59
Genel Cerrahi servisi	1	0,59
Nefroloji servisi	1	0,59
Hematoloji servisi	1	0,59
TOPLAM	169	100

Tablo 3. Saptanan etkenlerin kliniklere göre dağılımı.

ETKEN	Klinik							
	Dahiliye	Enfeksiyon hastalıkları	Nöroloji	Çocuk Acil	Çocuk Nöroloji	Acil ve İlk Yardım	Çocuk Enfeksiyon	Toplam
<i>S. pneumoniae</i>	1	1	1	4	-	1	-	8
<i>N. meningitidis</i>	-	1	-	1	1	-	-	3
<i>H. influenza</i>	-	-	1	-	-	-	-	1
HSV1-Tip 1	-	2	-	1	-	-	1	4
HSV2-Tip 2	-	-	-	1	-	-	-	1
HHV6	-	-	-	1	-	-	-	1
EBV	1	-	-	-	-	-	-	1
VZV	-	1	-	-	-	-	-	1
CMV	-	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	2	5	2	8	1	1	1	20

## TARTIŞMA

Tıptaki gelişmelere rağmen menenjit/meningoensefalitler uzun süre hastanede yatışa neden olan, yüksek fatalite oranına sahip, ciddi sekeller bırakabilen, tedavisi zaman alabilen bir enfeksiyon hastalığıdır<sup>10</sup>. Bakteri, virüs ve mantarlar gibi pek çok etken menenjite yol açabilir. Akut bakteriyel menenjit tanısında BOS kültürü altın standart olmakla birlikte beraberinde getirdiği bazı dezavantajlar da vardır. Bu duruma; tanı koymada gecikme, ampirik

tedavi alan hastalarda etkenlerin üretiminde zorluk, hastanın ampirik olarak gereğinden fazla tedavi alması gibi durumlar örnek olarak gösterilebilir<sup>2-8-11</sup>. Virüslerle birlikte bakterilerin de hızlıca tanımlanabilmesi için son zamanlarda PZR yöntemine ağırlık verilmeye başlanmıştır<sup>12</sup>. PZR gibi amplifikasyon yöntemleri ile bakteri ve virüslerin nükleik asitlerin BOS'ta saptanma oranları yükselmiştir<sup>13</sup>. Çalışmamızdaki 169 hastanın BOS örneğinin 19 tanesinde toplam 20 pozitif (%11,83) bakteriyel ya da viral bir etken

tespit edilmiştir. Bir hastamızda 2 etken aynı anda tespit edilmiş olup bu etkenler *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'dir. Ülkemizde konu ile ilgili yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak çocuk ya da erişkin yaş gruplarında görülen viral ya da bakteriyel etkenler olarak ayrı ayrı ele alınmıştır. Ülkemizde menenjitlerin etiyojisine yönelik araştırmalar çoğunlukla çocuk hasta grubunu kapsamaktadır ve bizim çalışmamızda da ülke genelindeki çalışmalarla örtüşecek şekilde çocuk hasta popülasyonu daha büyük kısmı oluşturmaktadır. Ancak çalışmamızda Akkaya ve ark'nın<sup>6</sup> yaptığı çalışma gibi hem erişkin hem de çocuk hastaları kapsayıp; bakteriyel ve viral etkenler aynı anda tespit edilmiştir. Yeni doğan dönemi hariç bakteriyel menenjit vakalarının %80'inden fazlasına *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b ve *N. meningitidis* neden olmaktadır<sup>14-15</sup>. *S. pneumoniae* toplum kaynaklı bakteriyel menenjitlerin en sık etkenidir<sup>10</sup>. Akkaya ve ark'nın<sup>6</sup> yaptığı çalışmada 7 (%3.5) hastada *S. pneumoniae* etken olarak bulunmuş ve bakteriyel menenjit etkenleri arasında ilk sırada yer almıştır. Yine aynı çalışmada viral etkenler arasında Enterovirüsler %25 oranla menenjit etkenlerinin ilk sırasında yer almıştır. Sarınoğlu ve ark'nın<sup>16</sup> 2016 yılında yaptığı BOS örneklerinde saptanan viral etkenler adlı çalışmada 12 (%34.2) hastada HSV-1 en fazla saptanan etken olurken; bunu sekiz (%22.8) hastada saptanan Enterovirus takip etmiştir. 2012 yılında Y.Duman ve ark'nın<sup>10</sup> yaptıkları retrospektif çalışmada yirmi beş hastada Koagülaz negatif stafilokok (KNS) en fazla saptanan etken olurken; bunu 11 hastada saptanan *S. pneumoniae* takip etmiştir. Soylar ve ark'nın<sup>17</sup> yaptığı çalışmada EBV %15 oranla en yüksek yüzdeye sahip etken olmuştur. Bizim çalışmamızda ise virüslerden en sık etken (%20) HSV-1 iken; bakterilerde ise (%40) *S. pneumoniae* bulunmuştur. Wu ve ark'nın<sup>18</sup> yaptığı çalışmada 451 BOS örneği incelenmiş ve bu örneklerin 113 tanesinde real time PZR ile pozitiflik saptanmış olup etkenlerin dağılımı *S. pneumoniae*(n=51), *N. meningitidis* (n=57) *H. influenzae* (n=5) olacak şekilde tespit edilmiştir. Bu çalışmada kültüre kıyasla; real time PZR'nın duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %95 ve %90 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada real time PZR ve Gram boyama yöntemlerinin hastaların

kullandığı antibiyotik tedavilerinden kültüre kıyasla çok daha az etkilendiği sonucuna varılmıştır. Mısır'da yapılan başka bir çalışmada şüpheli bakteriyel menenjit vakalarından alınan kültür negatif 40 BOS örneği real time PZR ile sırasıyla çalışılmış *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *N. meningitidis* için spesifik *lytA*, *bexA* ve *ctrA* genlerinin varlığı incelenmiştir. Kültür negatif BOS örneklerinin 36'sında (%90) *S. pneumoniae* için real time PZR sonuçları pozitif tespit edilirken; *H. influenzae* ve *N. meningitidis* tespit edilememiştir. Real time PZR ile dört(%10) örnek negatif çıkmıştır<sup>19</sup>.

Bir yıl içinde bakteriyel menenjit tanısı alan olguların %71'inin hastane kaynaklı olduğu ve bunların %28'inde etkenin üretilebildiği, toplum kaynaklı menenjit tanısı alan olguların ise %1 olduğu belirlenmiştir. Toplum kaynaklı menenjit olgusunda (%1) etkenin kültürde üretilmeyip PZR ile saptanması ve bunun Gram boyama sonucunu da desteklemesi ile PZR'nin kültürden daha fazla avantaj sağladığı belirtilmiştir<sup>20</sup>. Özdemir ve ark'nın<sup>21</sup> 2010 yılında yaptıkları çalışmada menenjitli hastalarda etken dağılımı incelendiğinde *S. pneumoniae*(%27), *H. influenzae*(%11) ve *N. meningitidis*(%11) oranlarında bildirilmiştir. Aseptik menenjit olgularında en sık tespit edilen etken grubu virüslerdir<sup>5</sup>. İngiltere'de yapılan ve BOS'ta viral etkenlerin araştırıldığı bir çalışmada 1683 BOS örneği incelenmiş ve 33 hastada HSV-2, 25 hastada ise HSV-1 saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da HSV önemli bir menenjit etkeni olarak bulunmuştur<sup>3</sup>. Çiçek ve ark'nın<sup>22</sup> yaptığı başka bir çalışmada akut menenjit tanısı olan hastaların %33'ünde virüslerin etken olduğu, bunların %22.5'nin Enterovirüs, %9.9'unun Herpes virüsler ve %8.1'nin Batı nil virüsü (BNV) olduğu görülmüştür. Erişkin ve çocuk grubu ile ve cinsiyete göre pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak menenjit günümüzde hala önemli bir sağlık sorunudur. Menenjite bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu sebeple menenjit şüpheli hastalarda, PZR gibi moleküler yöntem-

lerle etkenlerin erken saptanması mümkün görünmektedir.

**References**

1. Smalling TW, Sefers SE, Li H, et al. Molecular approaches to detecting herpes simplex virus and enteroviruses in the central nervous system. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:2317-2322.
2. Us AD. Viral santral sinir sistemi enfeksiyonları. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*,1. Baskı, Us AD, Ergünay K (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012; s.271-294.
3. Gültepe B, Bayram Y, Güdücüoğlu H, ve ark. Bir üniversite hastanesinde bakteriyel ve viral menenjit etkenlerinin farklı PCR yöntemleri ile araştırılması. *Abant Med J.* 2015; 4:125-129.
4. 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; 53:65-70.
5. Kılıç I, Altuğlu I, Çiçek C, ve ark. Santral sinir sistemi enfeksiyonu etkeni enterovirusların RT-PCR ve hücre kültür yöntemleri ile saptanması. *Mikrobiyol Bul.* 2011; 45:468-477.
6. Akkaya O, Güvenç Hİ, Güzelant A, ve ark. Menenjit Etkenlerinin Real-Time Pcr Yöntemiyle Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2017; 47(3): 131-137.
7. Amin M, Ghaderpanah M, Tahereh Navidifar T. Detection of Haemophilus influenzae type b, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae and Neisseria meningitidis in CSF specimens of children suspicious of meningitis in Ahvaz, Iran. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016; 32:501-506.
8. Chadwick DR. Viral meningitis. *Brit Med Bul.* 2006; 75-76:1-14.
9. Delbue S, Tremolada S, Ferrante P. Application of molecular tools for the diagnosis of central nervous system infections. *Neurol Sci.* 2008; 29(2):283-285.
10. Duman Y, Yakupoğulları Y, Tekereköglü MS, ve ark. Bir üniversite hastanesi laboratuvarında beyin omurilik sıvısında izole edilen mikroorganizmaların üç yıllık geriye dönük analizi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2012; 39 (1):70-74.
11. Furyk JS, Swann O, Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health.* 2011; 16(6): 672-679.
12. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(3):467-492.
13. Sayiner AA. Viral merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında tanı. *Ankem Derg.* 2005; 19(2):130-136.
14. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.baskı, GL Mandell, RG Douglas, JE Bennett (Ed), New York. Churchill Livingstone, 2005; s.1083- 1126.
15. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(1):142-164.
16. Sarinoğlu RC, Sağlık İ, Mutlu D, ve ark. Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinden Saptanan Viral Etkenler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016; 46(4):152-158.
17. 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.
18. Wu HM, Cordeiro SM, Harcourt BH, et al. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae meningitis diagnosis. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):1-10.
19. Khater WS, Elabd SH. Identification of common bacterial pathogens causing meningitis in culture-negative cerebrospinal fluid samples using real-time polymerase chain reaction. *Int J Microbiol.* 2016; Article ID 4197187. doi: 10.1155/2016/4197187
20. Toprak S, Can K, Çalışkan R, ve ark. Menenjit Tanısı Almış Hastalarda, Bakteriyel Menenjit Etkenlerinin Kültür ve PZR ile Belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2019; 49(4):191-196.
21. Özdemir H, Tapsız A, Çiftçi E, ve ark. Çocuklarda akut bakteriyel menenjit. *Çocuk Enf Derg.* 2010; 4(1): 9-14.
22. Çiçek C, Pullukçu H, Kalfaoglu H, ve ark. Akut Menenjit Kliniği ile Başvuran Hastaların BOS Örneklerinde Viral Etkenlerin Erken Tanısı. *Flora.* 2015; 20(4):174-181.