



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Meningitis Tuberkulosis pada Anak

Nadya Gratia Juliawan, Ida Ayu Putu Purnamawati

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Daerah Buleleng, Singaraja, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Meningitis tuberkulosis merupakan salah satu tuberkulosis ekstrapulmoner dengan morbiditas dan mortalitas sangat tinggi, terutama pada populasi anak. Meningitis tuberkulosis pada anak hendaknya dapat dikenali dan ditatalaksana lebih dini agar dapat mencegah kecacatan serta kematian.

Kata kunci: Anak, meningitis tuberkulosis, tuberkulosis ekstrapulmoner.

ABSTRACT

Tuberculous meningitis is extrapulmonary tuberculosis with a very high morbidity and mortality rate, especially in paediatric population. Clinicians should be able to recognize tuberculous meningitis as early as possible to provide appropriate management to reduce disabilities and death. **Nadya Gratia Juliawan, Ida Ayu Putu Purnamawati. Tuberculous Meningitis in Children**

Keywords: Children, tuberculous meningitis, extrapulmonary tuberculosis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Meningitis tuberkulosis merupakan infeksi selaput otak (meningen) oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tingkat morbiditas dan mortalitas penyakit ini lebih tinggi di kalangan anak dibandingkan orang dewasa.¹ Kemiripan gejala awal dengan meningitis bakterial menyebabkan diagnosis dan tata laksana terlambat dan berujung pada kematian. Klinisi, terutama dokter umum, diharapkan bisa mengenali meningitis tuberkulosis pada anak secara dini, sehingga dapat memberikan tata laksana yang tepat dan akurat.

EPIDEMIOLOGI

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu infeksi yang paling sering ditemukan, terutama di negara berkembang seperti Indonesia, dan dapat menyerang organ manapun termasuk sistem saraf pusat (SSP). Keterlibatan SSP sebagai salah satu manifestasi TB ekstrapulmoner hanya terjadi pada kurang lebih 1% anak TB di daerah prevalensi TB

rendah, namun diperkirakan mencapai 10% kasus TB di daerah dengan prevalensi tinggi.² Di negara berkembang, jumlah anak dengan meningitis TB tidak diketahui pasti karena belum meratanya ketersediaan alat diagnostik. Berdasarkan data WHO, kurang lebih satu juta kasus TB anak baru ditemukan tiap tahun, dan diperkirakan 100.000 di antaranya kasus meningitis TB.²

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko terjangkit TB berasal dari: 1) Faktor eksogen: tinggal di lingkungan indeks kasus TB tinggi dan kontak erat dengan seseorang terinfeksi TB aktif, 2) Faktor endogen: penurunan sistem imun seperti pada infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), konsumsi *steroid* jangka lama, atau sedang menjalani kemoterapi.³

PATOGENESIS

Infeksi tuberkulosis biasanya dimulai dari masuknya bakteri ke paru lewat inhalasi *droplets* mengandung kuman *Mycobacterium*

tuberculosis. Bakteri kemudian dimakan oleh dan berkolonisasi di dalam makrofag alveoli. Pada sebagian besar kasus, seluruh bakteri yang termakan makrofag akan berhasil dihancurkan, namun pada sebagian kecil kasus makrofag tidak mampu menghancurkan bakteri hingga terus berkembang biak menghasilkan penyakit TB aktif.⁴ Bakteri kemudian akan menyebar ke sepanjang nodus limfe lokal dan melalui darah menimbulkan bakteremia sistemik yang akan meningkatkan risiko terbentuknya fokus infeksi di susunan saraf pusat (SSP).⁵ Makin banyak bakteri yang masuk ke dalam sirkulasi, makin besar kemungkinan terbentuk fokus infeksi SSP.⁶

SSP sebenarnya terlindung dari sirkulasi sistemik oleh sawar darah otak. Sawar darah otak tersusun atas sel endotel yang saling terhubung erat, bagian basal sel-sel endotel ini ditopang oleh jari astrofit diselingi matriks ekstraseluler.⁷ Ikatan antar endotel yang sangat kuat serta sedikitnya jumlah vesikel transpor

Alamat Korespondensi email: nadyagratia77@gmail.com



dalam lapisan sawar darah otak menyebabkan lapisan ini tidak dapat ditembus oleh berbagai molekul besar, molekul hidrofilik, ataupun patogen. Selain sawar darah otak, terdapat juga sawar darah-cairan serebrospinal yang akan membatasi pertukaran antara cairan serebrospinal dan aliran darah sistemik. Akan tetapi, beberapa bakteri dan patogen mampu menembus lapisan ini, menyebabkan meningitis atau ensefalitis.³

Patogenesis infeksi TB pada SSP dikembangkan oleh Arnold Rich dan Howard McCordock.⁸ Keduanya memperkirakan saat fase bakteremia, bakteri membentuk tuberkuloma atau fokus Rich. Suatu saat fokus ini dapat ruptur, menyebabkan bakteri dapat masuk ke dalam ruang subaraknoid, memicu meningitis. Pecahnya tuberkuloma akan melepaskan *M. tuberculosis* menuju ruang subaraknoid dan merangsang respons sel T (ditandai dengan meningkatnya TNF-alfa dan IFN-gamma).⁹ Pada awalnya, diperkirakan terdapat dua cara *M. tuberculosis* dapat menembus sawar darah otak. Cara pertama yaitu langsung masuk dan menginfeksi SSP secara bebas atau melalui monosit dan neutrofil yang sudah terinfeksi.¹⁰ Cara kedua yaitu melalui monosit dan neutrofil yang pada awalnya dianggap lebih mungkin. Akan tetapi, pada percobaan tikus, ditemukan bakteri ini mampu secara bebas menembus sawar darah otak tanpa harus menggunakan neutrofil atau makrofag.¹¹ Bakteri ini selanjutnya membentuk tuberkuloma atau fokus Rich di parenkim otak dan meninges.

Manifestasi klinis merupakan akibat dari respons inflamasi terhadap keberadaan *M. tuberculosis* di SSP menyebabkan obstruksi cairan serebrospinal, sehingga memicu hidrosefalus. Selain itu, vaskulitis akan menyebabkan infark dan akhirnya merusak sel saraf. Upaya membatasi respons inflamasi, misalnya dengan pemberian steroid, akan menekan produksi sitokin inflamatorik, sehingga diharapkan terjadi perbaikan klinis.³

MANIFESTASI KLINIS

Meningitis TB dapat terjadi beberapa tahun setelah infeksi TB, yaitu saat rupturnya tuberkel subependimal yang melepaskan bakteri menuju ruang subaraknoid. Manifestasi klinis dapat berkembang lambat atau cepat. Perkembangan cepat biasanya terjadi pada bayi atau anak kecil dengan gejala awal hanya beberapa hari sebelum terjadinya hidrosefalus,

kejang, dan edema otak. Pada umumnya, manifestasi klinis meningitis TB berkembang lebih lambat, yaitu selama beberapa minggu, dan dibagi ke dalam 3 tahapan.¹²

Stadium pertama atau fase prodromal berlangsung selama 1-2 minggu, ditandai oleh gejala tidak spesifik, seperti demam tidak terlalu tinggi, nyeri kepala, iritabilitas, malaise, serta mudah mengantuk. Pada tahap awal ini belum ada tanda neurologis fokal, pada bayi dapat terjadi perlambatan atau bahkan kemunduran perkembangan.¹²

Stadium kedua atau fase meningitik biasanya terjadi mendadak. Manifestasi klinis yang paling sering adalah letargi, hipertoni, nyeri kepala hebat, muntah-muntah, kelumpuhan saraf kranial, serta tanda neurologis fokal lainnya. Manifestasi klinis biasanya berjalan paralel dengan perkembangan hidrosefalus, peningkatan tekanan intrakranial, dan vaskulitis. Beberapa anak tidak menunjukkan manifestasi klinis iritasi meninges, tetapi lebih menunjukkan manifestasi ensefalitis seperti disorientasi, gangguan motorik/gerakan,

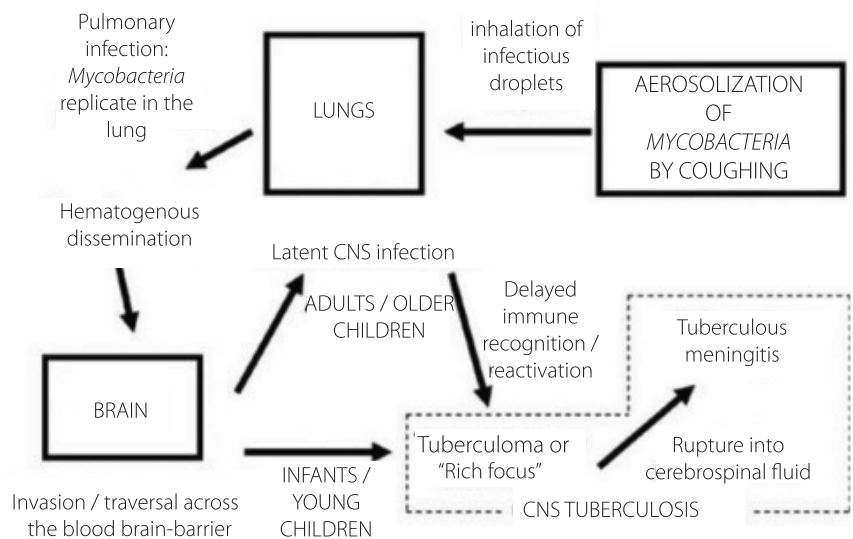
mengganggu aliran cairan serebrospinal di daerah sisterna basilaris, menyebabkan hidrosefalus komunikans.¹²

Pada stadium ketiga atau fase paralitik, pasien akan koma, hemiplegia atau paraplegia, hipertensi, deserebrasi, kejang, serta penurunan tanda-tanda vital, hingga akhirnya kematian.¹²

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Meningitis TB sulit didiagnosis pada stadium awal. Hasil uji tuberkulin negatif pada 50% kasus, dan pada 20%-50% kasus menunjukkan hasil foto polos paru normal.¹² Pemeriksaan penunjang paling penting untuk diagnosis meningitis TB adalah pemeriksaan dan kultur cairan serebrospinal yang didapat dari pungsi lumbal.

Pungsi lumbal harus dilakukan pada setiap pasien berisiko tinggi meningitis TB, contohnya pasien dengan tanda rangsang meningeal positif atau pasien TB miliar. Hasil analisis cairan serebrospinal pada meningitis TB biasanya akan memperlihatkan

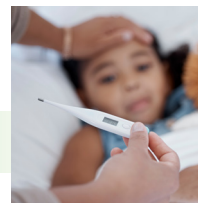


Gambar 1. Penyebaran kuman TB menuju SSP⁵

Keterangan: Infeksi tuberkulosis pada SSP terjadi setelah penyebaran bakteri secara hematogen dari paru. Bakteri kemudian menembus sawar darah otak dan berdiam di dalam SSP. Pada anak-anak, akan memicu terjadinya meningitis TB atau terbentuknya tuberkuloma. Pada anak yang lebih besar atau orang dewasa, bakteri di dalam SSP akan membentuk infeksi laten hingga suatu saat terjadi aktivasi sistem imun, sehingga terbentuk tuberkuloma yang dapat pecah masuk ke cairan serebrospinal memicu inflamasi dan meningitis TB.⁵

serta gangguan bicara. Mengingat salah satu bagian SSP yang sering menjadi lokasi infeksi *M. Tuberculosis* adalah daerah batang otak, sering ditemukan disfungsi nervus kranialis III, VI, dan VII terlebih dahulu. Eksudat akan

jumlah leukosit 10-500 sel/uL dengan limfosit dominan. Kadar glukosa cairan serebrospinal biasanya menurun hingga <40 mg/dL dengan kadar protein meningkat menjadi 400-5.000 mg/dL. Pada stadium pertama meningitis TB,



hasil pemeriksaan cairan serebrospinal masih menyerupai meningitis viral aseptik, seiring perjalanan penyakit dalam beberapa minggu kemudian hasil analisis cairan serebrospinal akan makin khas mengarah pada meningitis TB.¹²

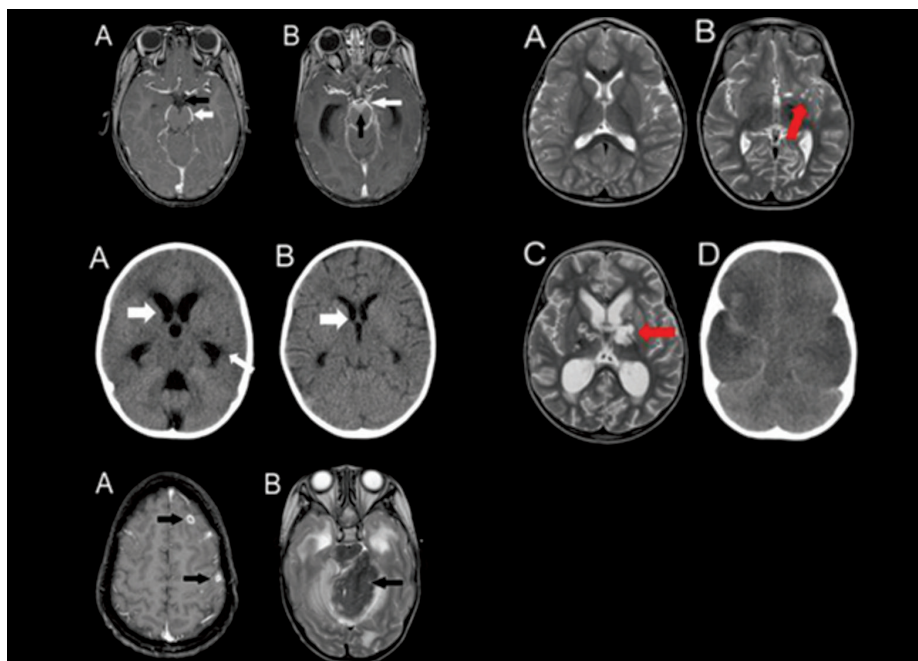
Pewarnaan Ziehl-Neelsen dan kultur juga dapat dilakukan, namun hasil positif sangat bergantung pada volume cairan serebrospinal yang didapat. Sebanyak 5-10 mL cairan serebrospinal umumnya akan menunjukkan hasil positif hingga 30% pada pewarnaan Ziehl-Neelsen (pewarna bakteri tahan asam) dan 50%-70% pada kultur.¹²

Pemeriksaan penunjang lain adalah *CT scan* dengan kontras untuk menentukan luas kelainan di daerah basal serta menentukan luasnya hidrocefalus. Pada pasien yang menunjukkan gambaran klinis TB, temuan di daerah basal atau temuan hidrocefalus akan sangat membantu diagnosis TB. Pada tahap awal, gambaran *CT scan* atau MRI dapat normal, tetapi seiring progresivitas penyakit dapat ditemukan *enhancement* di daerah basal, hidrocefalus komunikans disertai edema otak atau iskemia fokal. Dapat juga ditemukan gambaran tuberkuloma di daerah talamus atau korteks otak (**Gambar 2**).^{12,13}

Untuk memudahkan penilaian risiko meningitis TB, pada tahun 2010 Marais, *et al*, mengembangkan kriteria diagnostik yang terbagi ke dalam kelompok *probable* dan *possible*. Seorang anak termasuk *probable* meningitis TB jika memiliki skor total ≥ 12 (disertai modalitas *imaging*) atau ≥ 10 (tanpa modalitas *imaging*); termasuk kelompok *possible* jika memiliki skor total 6-11 (dengan *imaging*) atau 6-9 (tanpa *imaging*). Komponen kriteria skor Marais tampak pada Tabel 1.^{14,15}

DIAGNOSIS BANDING

Meningitis TB penting dibedakan dari infeksi SSP lain, seperti meningoensefalitis virus atau meningitis bakterial akut. *Onset* demam dapat membantu membedakan ketiganya. Pada meningoensefalitis virus, manifestasi paling menonjol adalah demam tinggi mendadak dengan cepat diikuti kejang serta penurunan kesadaran. Hal ini karena virus biasanya langsung menyerang parenkim otak, sehingga kejang akan muncul dalam 24 jam sejak pasien mengalami demam. Pada meningitis bakterialis akut, *onset* kejang biasanya lebih lambat yaitu sekitar 3 hari dari gejala prodromal awal. Sedangkan, pada



Gambar 2. Temuan radiologis pasien meningitis TB.¹³

Keterangan:

Gambar kiri atas (MRI) menunjukkan eksudat

A: Gambaran MRI pasien normal, terlihat cairan serebrospinal normal di daerah sisterna interpendukular (panah hitam), dan gambaran a. serebral posterior normal (panah putih)

B: Gambaran MRI pasien meningitis TB, terlihat eksudat di sisterna interpendukular (panah hitam) dan gambaran a. serebral posterior yang berjalan melewati eksudat pada area sisterna (panah putih)

Gambar kiri tengah (CT scan) menunjukkan hidrocefalus

A: Terlihat gambaran hidrocefalus ditandai dengan dilatasi ventrikel dan parenkim otak yang tertekan (panah putih)

B: Gambaran *CT scan* pasien yang sama 3 minggu setelah terapi, memperlihatkan perbaikan dari hidrocefalus (panah putih)

Gambar kiri bawah (MRI) menunjukkan tuberkuloma

A: *T1-weighted MRI* menunjukkan tuberkuloma multipel berbentuk seperti cincin (panah hitam)

B: *T2-weighted MRI* menunjukkan tuberkuloma besar di area serebelum yang menekan batang otak, dikelilingi edema dan hidrocefalus akibat obstruksi saluran cairan serebrospinal (panah hitam)

Gambar kanan menunjukkan infark

A: *T2-weighted MRI* menunjukkan gambaran normal tanpa adanya infark dan ukuran ventrikel normal

B: *T2-weighted MRI* menunjukkan infark kecil unilateral yang tersebar (panah merah)

C: *T2-weighted MRI* menunjukkan gambaran infark yang lebih ekstensif di daerah talamus dan ganglia basal (panah merah)

D: *CT scan* menunjukkan infark global disertai edema otak

meningitis TB, *onset* kejang biasanya muncul dalam 2 minggu setelah gejala prodromal. Meskipun demikian, anamnesis dan pemeriksaan fisik saja sering sulit untuk dapat membedakan

ketiganya, oleh karena itu, analisis cairan serebrospinal penting dilakukan. Perbedaan hasil analisis cairan serebrospinal ketiganya tampak pada tabel 2.¹⁶



TATA LAKSANA

Jika anak telah dipastikan terinfeksi TB, obat anti-tuberkulosis (OAT) harus segera diberikan, lamanya pemberian tergantung lokasi infeksi TB. Mengingat pada umumnya anak memiliki jumlah bakteri lebih sedikit dibandingkan dewasa, secara umum hanya diberikan 3 macam OAT, yaitu *isoniazid* (H), *rifampicin* (R), dan *pyrazinamide* (Z). Secara khusus, jenis OAT lain yaitu *ethambutol* (E), hanya diberikan pada kasus tertentu, yaitu anak dengan TB paru BTA positif, TB berat seperti TB milier, perikarditis TB, peritonitis TB, dan meningitis TB.⁴

Pada meningitis TB, OAT harus diberikan selama 12 bulan, 2 bulan pertama (fase intensif) diberi keempat jenis obat (RHZE), dan 10 bulan berikutnya (fase lanjutan) diberi 2 jenis obat (RH).⁴ Dosis dan efek samping OAT pada TB anak tampak pada Tabel 3.⁴

Mengingat banyaknya jenis obat yang diberikan dalam 1 hari, untuk mempermudah serta meningkatkan ketaatan pasien, dibuat sediaan OAT kombinasi dosis tetap (KDT) yang sudah berisi gabungan obat OAT (kecuali *ethambutol*), oleh karena itu, anak dengan meningitis TB yang mendapat OAT KDT harus diberi tambahan *ethambutol*. Setiap OAT KDT fase intensif mengandung R 75 mg, H 50 mg, dan Z 150 mg. Sedangkan, untuk OAT KDT fase lanjutan mengandung hanya 2 jenis obat, yaitu R 75 mg dan H 50 mg. Dosis OAT KDT untuk TB anak tampak pada Tabel 4.⁴

Selain pemberian OAT, anak dengan meningitis TB juga harus diberi *corticosteroid* untuk mengurangi inflamasi otak dan pembuluh darah sekitar otak, sehingga diharapkan dapat mengurangi tekanan intrakranial.^{4,18} Jenis *corticosteroid* yang sering digunakan adalah *prednisone* 2–4 mg/kgBB/hari (maksimal 60 mg/hari) selama 4 minggu, dilanjutkan dengan penurunan dosis bertahap. Setiap anak yang memiliki komorbid infeksi HIV dan malnutrisi berat juga harus mendapat suplementasi vitamin B6 atau *pyridoxine* untuk mencegah neuritis perifer akibat efek samping *isoniazid*.⁴

PROGNOSIS

Prognosis meningitis TB tergantung stadium klinis. Pasien yang mendapat pengobatan saat stadium awal memiliki prognosis sangat baik. Akan tetapi, pasien yang baru mendapat pengobatan di stadium akhir dan berhasil selamat biasanya akan menderita disabilitas

permanen seperti buta, tuli, paraplegia, diabetes insipidus, atau retardasi mental. Prognosis bayi dan anak kecil juga lebih buruk dibandingkan anak besar.¹² Berdasarkan

penelitian Wang, *et al*,¹⁹ kondisi koma (skor *Glasgow Coma Scale* 3-8) serta tingginya kadar protein pada analisis serebrospinal (>1199 mg/L) saat masuk rumah sakit merupakan

Tabel 1. Skoring meningitis tuberkulosis berdasarkan Marais, *et al*.^{14,15}

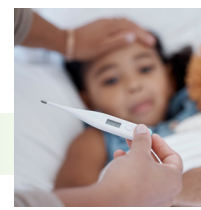
Kriteria	Skor
Kriteria Klinis	Total Skor Maksimum: 6
Durasi gejala >5 hari	4
Gejala pasien (minimal 1 gejala berikut): penurunan BB atau kenaikan BB inadekuat, keringat malam hari, batuk >2 minggu	2
Riwayat kontak TB (+) atau hasil pemeriksaan Mantoux atau IGRA (+)	2
Defisit neurologis fokal (kecuali defisit neurologis nervus kranial)	1
Defisit neurologis nervus kranial	1
Penurunan kesadaran	1
Kriteria Analisis Cairan Serebrospinal	Total Skor Maksimum: 4
Tampak jernih	1
Jumlah sel 10-500/uL	1
Dominan limfosit (>50%)	1
Protein (>1 g/dL)	1
Kadar glukosa CSF/glukosa plasma (<50%), atau kadar glukosa CSF (<2,2 mmol/L)	1
Kriteria Imaging	Total Skor Maksimum: 6
Hidrosefalus	1
<i>Basal meningeal enhancement</i>	2
Tuberkuloma	2
Infark	1
Hiperdensitas basal (pre-kontras)	2
Bukti TB di Area Lain	Total Skor Maksimum: 4
X-ray dada menunjukkan TB aktif (TB skor 2; TB milier skor 4)	2/4
Bukti tuberkulosis CT/MRI/USG di luar infeksi susunan saraf pusat	2
Ditemukan gambaran bakteri tahan asam atau hasil kultur didapatkan kuman M.Tb dari lokasi lain seperti sputum, nodus limfe, bilasan lambung, urin, kultur darah	4
Ditemukan M. Tb melalui pemeriksaan TCM dari spesimen selain sistem saraf pusat	4

Keterangan: IGRA (*interferon gamma release assay*); CSF (*cerebrospinal fluid*); TCM (tes cepat molekuler)

Tabel 2. Hasil analisis cairan serebrospinal berdasarkan patogen penyebab.¹⁶

Kondisi	Leukosit (mm ³)	Protein (mg/dL)	Glukosa (mg/dL)
Normal	<5, mayoritas limfosit (≥75%)	20-45	>50 (atau 75% kadar glukosa serum)
Meningitis Bakterial Akut	100-10.000 atau lebih, biasanya dominan PMN	Naik, 100-500	Turun, biasanya <40 (atau <50% kadar glukosa serum)
Meningoensefalitis Virus	Jarang >1.000, dominan mononuklear	Sedikit meningkat, 50-200	Normal, terkadang turun <40
Meningitis TB	10-500, dominan limfosit	Meningkat, 100-3000	Turun, <50 dan akan terus turun jika tidak diobati

Keterangan: PCR (*polymerase chain reaction*); PMN (polimorfonuklear)



prediktor luaran buruk. Temuan hidrosefalus disertai penyangatan di daerah basal pada *CT scan* juga menunjukkan prognosis buruk karena menandakan stadium akhir penyakit.¹²

SIMPULAN

Meningitis TB merupakan salah satu manifestasi tuberkulosis ekstra-pulmoner yang jarang terjadi, namun dapat menyebabkan kecacatan pada anak. Mengenali penyakit ini sejak stadium awal sangat penting karena keterlambatan pengobatan akan menyebabkan luaran yang buruk, seperti kecacatan permanen hingga kematian. Sistem skoring Marais dapat membantu klinisi menilai risiko anak menderita meningitis TB. Setelah diagnosis meningitis TB, OAT dan *prednisone* harus diberikan sesegera mungkin.

Tabel 3. Dosis OAT lepasan untuk anak.⁴

Jenis OAT	Dosis/Hari (mg/kgBB/hari)	Dosis Maksimal (mg)	Efek Samping
<i>Isoniazid</i> (H)	10 (7-15)	300	Neuritis perifer, hepatitis, hipersensitivitas
<i>Rifampicin</i> (R)	15 (10-20)	600	Cairan tubuh termasuk urin kemerahan, gastrointestinal, peningkatan enzim hati, hipersensitivitas, trombositopenia
<i>Pyrazinamide</i> (Z)	35 (30-40)	-	Toksitas hepar, gastrointestinal, nyeri sendi
<i>Ethambutol</i> (E)	20 (15-25)	-	Neuritis optik, buta warna merah-hijau, penurunan visus, hipersensitivitas, gastrointestinal

Tabel 4. Dosis OAT KDT anak.⁴

Berat Badan (kg)	Fase Intensif (2 Bulan Pertama) RHZ (75/50/150)	Fase Lanjutan RH (75/50)
5 – 7	1 tablet	1 tablet
8 – 11	2 tablet	2 tablet
12 – 16	3 tablet	3 tablet
17 – 22	4 tablet	4 tablet
23 – 30	5 tablet	5 tablet
>30	Mengikuti panduan dosis OAT dewasa berdasarkan berat badan. ¹⁷	

DAFTAR PUSTAKA

- Daniel BD, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian J Med Res.* 2019;150(2):117–30.
- Seddon JA, Tugume L, Solomons R, Prasad K, Bahr NC. The current global situation for tuberculous meningitis: Epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. *Wellcome Open Res.* 2019;4:167.
- Pediatric tuberculosis: Overview of tuberculosis, TB risk factors, mechanism of TB infection [Internet]. 2022 May 17 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/969401-overview#a2>
- Rajahoe NN, Nawas AN, Setyanto DB, Triasih R, Indawati W, Yani FF. Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana TB anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
- Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med.* 2009;9(2):94–9.
- Donald PR, Schaaf HS, Schoeman JF. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *J Infect.* 2005;50(3):193–5.
- Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Neurosci.* 1999;22:11–28.
- Rich AR, McCordock HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull John Hopkins Hosp.* 1993;52:5–37.
- Mastroianni CM, Paoletti F, Valenti C, Massetti AP, Vullo V, Delia S. Tumour necrosis factor- α production and immune cell activation in tuberculous meningitis. *Mediators Inflamm.* 1994;3(1):57–60.
- Ransohoff RM, Kivisäkk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(7):569–81.
- Wu HS, Kolonoski P, Chang YY, Bermudez LE. Invasion of the brain and chronic central nervous system infection after systemic *Mycobacterium avium* complex infection in mice. *Infect Immun.* 2000;68(5):2979–84.
- Hatzenbuehlet LA, Starke JR. Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Canada: Elsevier; 2016 .p. 1445–60.
- Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol.* 2019;105(2):267–80.
- Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: A uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(11):803–12.
- Wang MS, Wang JL, Liu XJ, Zhang YA. The sensitivity of diagnostic criteria of Marais S, et al. in confirmed childhood tuberculous meningitis. *Front Pediatr.* 2022;10:832694.
- Prober CG, Srinivas NS, Mathew R. Central nervous system infections. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Canada: Elsevier; 2015 .p. 2936–8.
- Tuberkulosis. 3rd ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI); 2021.
- Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4):CD002244.