

Akreditasi PB IDI-2 SKP

# Tatalaksana dan Pencegahan Meningitis Meningokokus

**Angga Maulana Ibrahim, Tiara Rezka Katiandagho**

RSD Madani, Palu, Indonesia

## ABSTRAK

Meningitis meningokokus merupakan kasus kegawatdaruratan neurologis. Diagnosis dan tatalaksana yang cepat dapat memberikan prognosis yang lebih baik. Upaya pencegahan berupa kemoprofilaksis dan vaksinasi efektif mencegah infeksi.

**Kata kunci:** Meningitis meningokokus, pencegahan, tatalaksana, vaksinasi

## ABSTRACT

Meningococcal meningitis is a neurologic emergency; rapid diagnosis and treatment resulted in better prognosis. Preventive measures through chemoprophylaxis and vaccination could effectively prevent the infection. **Angga Maulana Ibrahim, Tiara Rezka Katiandagho. Management and Prevention of Meningococcal Meningitis**

**Keywords:** Meningococcal meningitis, preventive, treatment, vaccination

## PENDAHULUAN

Meningitis meningokokus merupakan salah satu kasus gawat darurat yang ditandai dengan proses inflamasi pada lapisan meningen sebagai reaksi infeksi bakteri. Bila tidak ditangani, 100% akan berakhir dengan kematian; meskipun telah diterapi dengan antibiotik dan penanganan intensif, 5-10% kasus dapat berakhir dengan kematian.<sup>1</sup>

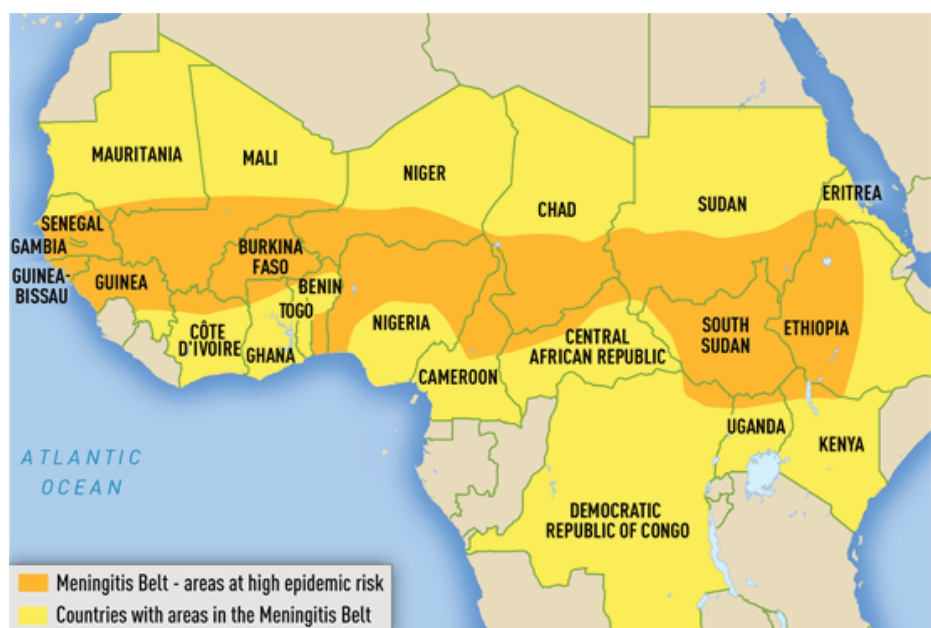
Penyakit ini disebabkan oleh infeksi *Neisseria meningitidis*, bakteri diplokokus gram negatif. Bakteri ini berkolonisasi pada mukosa nasofaring dan tidak memberikan gejala pada kurang lebih 10% populasi.<sup>2</sup> Meningitis meningokokus paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja, namun dapat terjadi juga pada dewasa, insidens turun secara signifikan pada usia di atas 50 tahun.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGI

*N. meningitidis* merupakan penyebab utama meningitis di negara berkembang, diperkirakan terdapat 500.000 kasus setiap

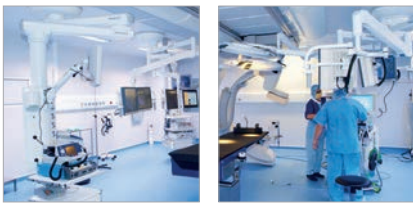
tahunnya, 50.000 di antaranya menyebabkan kematian; insidens tertinggi di daerah Sub-Sahara Afrika yang disebut sebagai sabuk meningitis.<sup>4,5</sup> Epidemio terjadi selama musim

panas dengan insidens tahunan sebanyak 1.000-1.200 kasus, dan berkaitan dengan kunjungan haji atau umrah tahunan.<sup>4,6</sup>



Gambar 1. Sabuk meningitis<sup>7</sup>

Alamat Korespondensi email: [angga.m.ibrahim@gmail.com](mailto:angga.m.ibrahim@gmail.com)



Kasus epidemik meningitis umumnya disebabkan oleh meningokokus serogrup A dan B.<sup>6</sup> Serogrup A merupakan penyebab utama meningitis di daerah sabuk meningitis, sedangkan serogrup B dan C berperan pada sebagian besar kasus di Eropa dan Amerika. Serogrup B juga merupakan penyebab utama kasus sporadik ataupun endemik di Asia.<sup>6</sup> Vaksinasi dan kemoprofilaksis secara signifikan menurunkan beban penyakit meningitis di negara-negara industri.<sup>6</sup>

**FAKTOR RISIKO**

Faktor risiko penyakit invasif dan wabah masih belum dipahami. Status sosioekonomi rendah, pemukiman padat, tempat tinggal perkotaan, dan paparan asap tembakau meningkatkan kerentanan terhadap infeksi meningokokus.<sup>6</sup> Bepergian dan migrasi memudahkan penyebaran *strain* ganas antar negara.<sup>8</sup> Populasi padat juga menjadi faktor risiko wabah, seperti pada kamp militer.<sup>8</sup> Perpindahan populasi dalam jumlah besar seperti perjalanan ziarah juga berperan penting dalam penyebaran penyakit, misalnya wabah di Mekkah pada tahun 1987 pada periode akhir ziarah haji, kasus pada peserta haji lebih banyak dibandingkan kasus pada populasi asli Saudi.<sup>8</sup> Di banyak negara, kembalinya peserta haji menyebabkan menyebarnya kasus meningitis meningokokus di komunitas terdekat mereka. Epidemik mungkin dipicu oleh *strain* meningokokus serogrup A mematikan yang dibawa para peziarah ke negaranya.<sup>8</sup>

**ETIOLOGI**

Penyakit meningokokus pertama kali tercatat pada tahun 1805 oleh Gaspard Vieusseux, saat menjadi wabah di sekitar Geneva (Switzerland).<sup>6</sup> Penyebab penyakit baru teridentifikasi pada tahun 1884; *N. meningitidis* untuk pertama kalinya diidentifikasi di cairan spinal oleh Weichselbaum di Vienna pada tahun 1887 yang menamainya *Diplococcus meningitidis intracellularis*.<sup>10</sup>

*Neisseria meningitidis* adalah bakteri diplokokus gram negatif anaerob, hingga saat ini telah teridentifikasi 12 jenis serogrup *N. meningitidis*.<sup>6,7</sup> Serogrup A, B, C, W-135, X, dan Y merupakan penyebab tersering dengan prevalensi serogrup berbeda-beda tergantung lokasi geografis.<sup>4,9</sup> Membran luarnya mengandung beberapa struktur

protein yang membuat bakteri mampu berinteraksi dengan sel inang dan melakukan fungsi lainnya.<sup>7</sup> Membran luar dilapisi oleh kapsul polisakarida yang dibutuhkan untuk patogenisitas, karena membantu bakteri bertahan dari fagositosis dan *complement-mediated lysis*.<sup>7</sup>

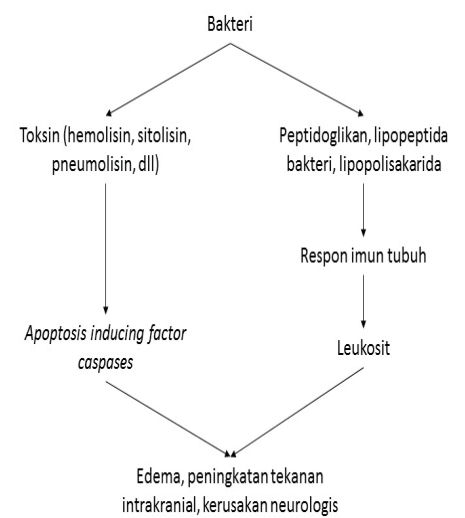
Protein dan kapsul polisakarida di membran luar membentuk lapisan utama antigen bakteri.<sup>7</sup> Kapsul *strain* paling patogen (serogrup B, C, W-135, X, dan Y) dibentuk oleh derivat asam sialat, kecuali serogrup A yang mengandung N-asetil-manosamin-1-fosfat. Kapsul serogrup B mengandung asam N-asetil neuraminat yang membentuk struktur polimer dengan ikatan  $\alpha$  (2-8), polimer yang sama yang terkandung dalam *neural cell adhesion molecule* (NCAM) manusia, yang mempengaruhi keberhasilan vaksin polisakarida.<sup>6</sup>

**PATOFISIOLOGI**

Meningokokus dapat ditularkan melalui *droplet* atau sekret dari orang terinfeksi, bakteri kemudian menembus sel mukosa nasofaring dan masuk ke aliran darah, sehingga terjadi penyebaran hematogen yang dapat mencapai meningen.<sup>7</sup> Bakteri juga dapat menyebar melalui defek neuroektodermal kongenital, operasi kraniotomi, infeksi telinga tengah dan sinus paranasal, atau defek trauma kepala.<sup>3</sup>

Meningokokus berikatan dengan sel epitel menggunakan *vili* tipe IV yang berfungsi pada proses infeksi lainnya seperti perlekatan dengan sel endotel, agregasi bakteri, dan mobilitas bakteri. Bakteri ini kemudian menghindari sistem imunologis di nasofaring melalui beberapa mekanisme, antara lain: produksi IgA protease, produksi protein penghambat aktivitas siliaris, kapsul polisakarida yang membantu perlekatan dan menghindari fagositosis. Bakteri mampu memproduksi antigen permukaan yang dapat menghindari respons imun tubuh. Meningokokus grup B memiliki polisakarida yang identik dengan *neural cell adhesion molecule* (NCAM) manusia, sehingga bersifat non-immunogenik.<sup>2,11</sup> Bagaimana koloni meningokokus nasofaring dapat menembus mukosa dan masuk ke aliran darah belum sepenuhnya diketahui, beberapa faktor yang diduga berpengaruh antara lain infeksi saluran pernapasan atas oleh virus, infeksi

paru, dan riwayat merokok, baik aktif maupun pasif.<sup>3,11</sup> Meningen merupakan salah satu tempat predileksi meningokokus; bakteri dapat memasuki ruang subaraknoid melalui pleksus koroidalis dan kapiler meningen. Penyebaran ini umumnya jika sawar darah otak rusak karena trauma, endotoksin di sirkulasi, atau adanya infeksi virus yang mendahului di meningen.<sup>3</sup> Efek keberadaan bakteri di ruang subaraknoid adalah reaksi inflamasi di piamater, arakhnoid, dan cairan serebrospinal. Bakteri yang menembus ruang subaraknoid dapat menyebar dengan cepat, sehingga meningitis dapat dikatakan penyakit yang menyerang seluruh sistem serebrospinal.<sup>3</sup> Bakteri akan bereplikasi dengan cepat di ruang subaraknoid, komponen bakteri dan toksin yang diproduksi akan memicu berbagai mediator inflamasi. Tingkat keparahan infeksi meningokokus ditentukan oleh kadar endotoksin dalam sirkulasi. Kaskade inflamasi ini kemudian memicu edema serebri, peningkatan tekanan intrakranial, yang berujung pada kerusakan neurologis dan kematian.<sup>2,5,11</sup>



**Gambar 2.** Patofisiologi kerusakan otak akibat zat sitotoksik dan toksin bakteri.<sup>11</sup>

Gangguan fungsi sistem saraf pusat pada infeksi meningokokus bisa disebabkan oleh adanya meningitis atau hipoperfusi organ akibat syok sepsis. Pada meningitis, inflamasi menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial yang cepat; pada kasus berat, dapat timbul herniasi serebri. Pada syok sepsis, disfungsi akibat penurunan perfusi dan obstruksi mikrovaskular dapat berujung pada infark serebri.<sup>11</sup>



**DIAGNOSIS**

**Manifestasi Klinis**

Perkembangan penyakit bergantung pada *strain* meningokokus dan kerentanan *host*. Manifestasi klinis muncul dalam 1-14 hari setelah terinfeksi. Tanda dan gejala awal tidak spesifik dan cenderung menyerupai gejala infeksi bakteri lainnya, sehingga sulit diidentifikasi. Demam, nyeri kepala tiba-tiba, fotofobia, kaku leher, mual, muntah, dan perubahan status mental merupakan karakteristik gejala meningitis. Gejala yang tidak selalu timbul antara lain pneumonia, konjungtivitis, otitis media, epiglottitis, uretritis, perikarditis, dan artritis.<sup>6</sup>

Tanda dan gejala klinis pada anak-anak berbeda tergantung usia dan durasi penyakit. Dapat dijumpai tanda klinis tidak spesifik seperti tanda vital abnormal, takikardi dan demam, anak sulit makan, iritabel, letargi, dan muntah. Kejang pada 20-30% anak, lebih sering pada meningitis bakterial *S. pneumoniae* dan Hib daripada *N. meningitidis*.<sup>1</sup>

Manifestasi lebih berat yaitu septikemia

dengan karakteristik *onset* demam mendadak dan ruam kemerahan. Pada 5-20% kasus, pasien dapat mengalami sepsis meningokokal fulminan dalam beberapa jam tanpa gejala meningitis. Penyakit ini dapat memburuk dengan cepat menjadi syok sepsis, perdarahan adrenal akut (sindrom Waterhouse-Friderichsen), dan berakhir dengan kegagalan multiorgan.<sup>6</sup>

Pada 11-19% pasien yang sembuh dapat mengalami gejala sisa yang sama berat seperti penyakit itu sendiri. Gejala sisa seperti artritis, perikarditis, kerusakan neurologis, tuli, kejang, kebutaan, defisit motorik, gangguan perilaku, nyeri kronis. Sebagian kecil penderita dapat mengalami penyakit meningokokus kronik, ditandai dengan episode demam berulang, artralgia, artritis, dan ruam berulang.<sup>6</sup>

**Pemeriksaan Penunjang**

Diagnosis pasti dapat ditegakkan lewat pungsi lumbal. Pemeriksaan cairan otak mutlak pada pasien yang dicurigai meningitis, kecuali ada kontraindikasi. *CT scan* diperlukan untuk memastikan tidak ada kontraindikasi tindakan

pungsi lumbal.<sup>1</sup>

**Tabel 1.** Kontraindikasi pungsi lumbal.<sup>1,12</sup>

Kontraindikasi
Tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial
Penurunan kesadaran
Papil edema
Kejang
Tanda neurologis fokal
Gangguan pembekuan darah
Gangguan pada jantung dan paru
Riwayat immunosupresi
HIV/AIDS
Pasca-transplantasi
Dalam terapi immunosupresi
Sindrom sistem saraf pusat tertentu
Hidrosefalus
<i>Space-occupying lesion</i>
Pasca-bedah saraf
Infeksi lokal pada lokasi pungsi

Pada pungsi lumbal akan didapati tekanan likuor serebrospinal meningkat >180 mmH<sub>2</sub>O, pleiositosis lebih dari 1.000/mm<sup>3</sup> bahkan dapat sampai 10.000/mm<sup>3</sup>, terutama PMN. Protein meningkat lebih dari 150 mg/dL, dapat >1.000 mg/dL. Glukosa menurun hingga <40% gula darah sewaktu. Pada pengecatan Gram dapat ditemukan mikroorganisme; jika negatif dapat dipertimbangkan pemeriksaan antigen bakteri spesifik seperti *C Reactive Protein* atau PCR (*polymerase chain reaction*). Pada pemeriksaan darah rutin akan didapatkan leukositosis dan peningkatan LED.<sup>12</sup>

**TATALAKSANA**

Meningitis bakterial merupakan kasus gawat darurat. Terapi awal adalah untuk menjaga tekanan darah tetap stabil dan mengatasi syok sepsis. Pemilihan antibiotik harus berdasarkan pada kemampuan membunuh bakteri yang dicurigai dan mampu efektif masuk ke cairan serebrospinal (*cerebrospinal fluid/CSF*).<sup>3</sup>

Terapi empirik harus segera dimulai, dan dapat disesuaikan dengan hasil pemeriksaan. Antibiotik empirik sesuai usia pasien, letak geografis, pola resistensi antimikroba setempat, dan kondisi penyerta.<sup>3,7,11</sup>

Untuk infeksi meningokokus, masih banyak golongan antibiotik yang sensitif, termasuk sefalosporin generasi tiga, vankomisin, kloramfenikol, dan penisilin.<sup>7</sup> Terapi tunggal dengan penisilin G atau sefalosporin generasi III selama 10-14 hari biasanya cukup. Pada kasus tanpa komplikasi, antibiotik selama 5-7 hari dianggap dapat mengatasi infeksi.

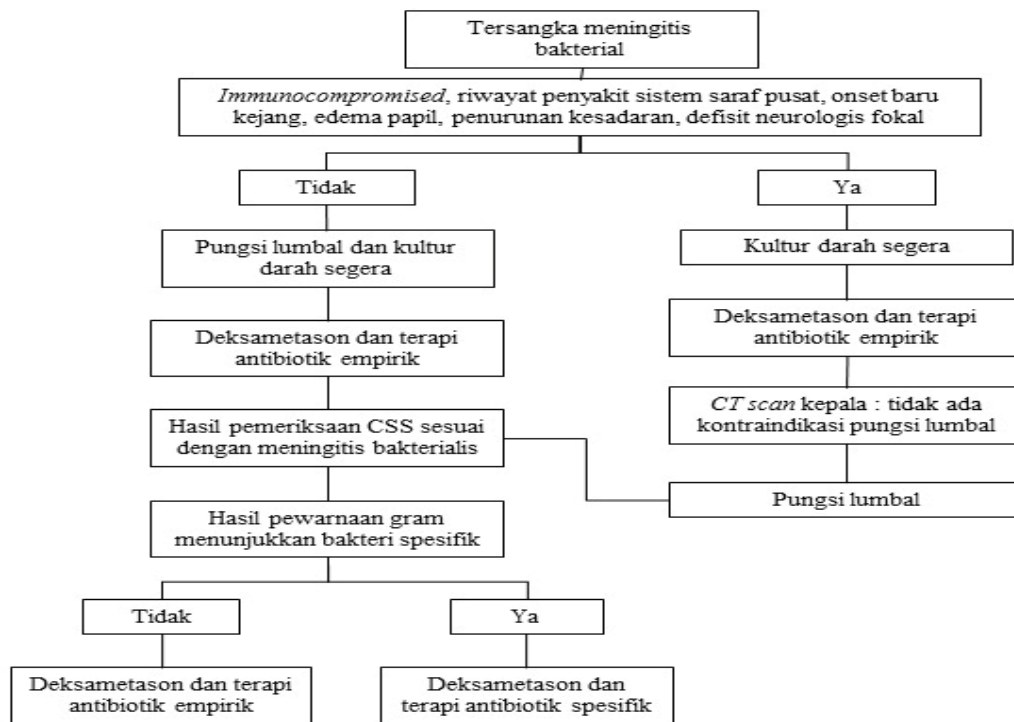
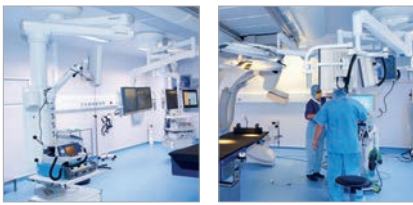
**Tabel 2.** Terapi empirik untuk meningitis bakterial.<sup>3</sup>

Kondisi Pasien	Terapi Antimikroba
Usia 0-4 minggu	Sefotaksim dan ampicilin
Usia 4-12 minggu	Sefalosporin generasi III dan ampicilin
Usia 3 bulan-18 tahun	Sefalosporin generasi III dan vankomisin (± ampicilin)
Usia 18 tahun-50 tahun	Sefalosporin generasi III dan vankomisin (± ampicilin)
Usia >50 tahun	Sefalosporin generasi III, vankomisin, dan ampicilin
Kondisi <i>immunocompromised</i>	Vankomisin, ampicilin, dan seftazidim
Fraktur basis kranium	Sefalosporin generasi III dan vankomisin
Trauma kepala; pasca-bedah otak, pemasangan CSF shunt	Vankomisin dan seftazidim

**Tabel 3.** Terapi spesifik untuk meningitis meningokokus.<sup>13</sup>

Antibiotik	Total Dosis Harian	
	Anak >1 bulan	Dewasa
Penisilin G	4 x 10 <sup>6</sup> unit, setiap 4 jam	4 x 10 <sup>6</sup> unit, setiap 4 jam
Seftriakson	50 mg/kg, setiap 12 jam	2 g, setiap 12 jam
Sefotaksim	50 mg/kg, setiap 6 jam	2 g, setiap 4-6 jam
Seftazidim	50 mg/kg, setiap 8 jam	2 g, setiap 8 jam
Sefepim	2 g, setiap 12 jam	2 g, setiap 8-12 jam
Ampicilin	75 mg/kg, setiap 6 jam	2-3 g, setiap 4 jam
Nafsilin & Oksasilin	50 mg/kg, setiap 6 jam	2 g, setiap 4 jam
Vankomisin	15 mg/kg, setiap 6 jam	10-15 mg/kg, setiap 8 jam
Gentamisin & Tobramisin	2,5 mg/kg, setiap 8 jam	2 mg/kg, setiap 8 jam
Amikasin	10 mg/kg, setiap 8 jam	7,5 mg/kg, setiap 8 jam
Rifampin	6,7 mg/kg, setiap 8 jam	600 mg, setiap 24 jam
Meropenem <sup>a,b</sup>	40 mg/kg, setiap 8 jam	2 g, setiap 8 jam
Kloramfenikol <sup>b</sup>	50 mg/kg, setiap 4 jam	50 mg/kg, setiap 4 jam

<sup>a</sup> penggunaan terbatas untuk usia >3 bulan; <sup>b</sup> digunakan jika alergi penisilin



Gambar 3. Algoritma diagnosis dan tatalaksana meningitis bakterial.<sup>14</sup>

Kloramfenikol dan meropenem dapat sebagai antibiotik alternatif jika alergi terhadap penisilin atau sefalosporin.<sup>3,13</sup>

Antibiotik harus diberikan sesegera mungkin, yaitu dalam 1 jam setelah diagnosis; terbukti dapat menurunkan kadar endotoksin di sirkulasi secara cepat.<sup>13</sup> Peningkatan kadar endotoksin berhubungan erat dengan tingkat keparahan penyakit, insidens syok sepsis, kegagalan multiorgan, dan angka mortalitas penyakit.<sup>13</sup>

Kortikosteroid dapat menurunkan edema otak, hipertensi intrakranial, dan inflamasi meningen.<sup>1,3</sup> Deksametason mampu menembus CSF lebih baik dibanding kortikosteroid lainnya, sehingga menjadi pilihan utama, diberikan sebelum atau sampai 12 jam setelah pemberian antibiotik, dilanjutkan sampai 2-4 hari dapat menurunkan kecacatan neurologis pada kasus anak,

menurunkan angka mortalitas, dan keluaran lebih baik pada kasus dewasa.<sup>1</sup> Di negara berkembang, terutama jika kasus AIDS tinggi, deksametason tidak menunjukkan manfaat.<sup>1,3</sup>

Manitol dan urea dapat diberikan apabila tekanan intrakranial sangat tinggi (400 mmH<sub>2</sub>O). Pemberian manitol harus diiringi pemberian cairan fisiologis. Pada anak harus hati-hati karena bisa menyebabkan hiponatremia. Elevasi kepala 30° dan hiperventilasi untuk menjaga PaCO<sub>2</sub> antara 27-30 mmHg dapat menurunkan tekanan intrakranial. Obat antiepileptik tidak rutin, hanya digunakan jika ditemukan kejang atau ada tanda trombosis vena korteks.<sup>3,13,14</sup>

**PREVENSI**

Individu yang berkontak erat dengan pasien harus diberi antibiotik profilaksis untuk mencegah kolonisasi. Kontak erat meliputi individu dengan kontak minimal 8 jam dalam

jarak sekitar 3 kaki, atau terpapar sekret oral pasien (kontak *face-to-face*, resusitasi *mouth-to-mouth*, berciuman, pemasangan ETT) dalam 1 minggu sebelum timbul gejala sampai 24 jam setelah pemberian antibiotik.<sup>7,15</sup>

Antibiotik profilaksis harus diberikan dalam 24 jam setelah kontak, keterlambatan sampai dua minggu menurunkan efek profilaksis, pemberian setelah 2 minggu kontak kurang bermanfaat.<sup>15</sup> Kemoprofilaksis yang tepat dapat menurunkan infeksi meningokokus di nasofaring sampai 90-95%.<sup>7,15</sup>

Vaksinasi meningokokus dianjurkan bagi individu risiko tinggi seperti orang yang melakukan perjalanan ke daerah endemik, mahasiswa baru tinggal di asrama, tenaga kesehatan atau laboratorium yang mungkin terpapar *N. meningitidis*. Efek proteksi vaksin muncul setelah 7-10 hari pemberian, sehingga vaksinasi bukan tindakan preventif yang tepat pada individu yang telah kontak dengan penderita infeksi meningokokus. Terdapat 2 jenis vaksin meningokokus:<sup>15,16</sup>

- Vaksin polisakarida: aman untuk semua usia, memberikan proteksi 90-95% terhadap infeksi meningokokus. Durasi proteksinya singkat, yaitu 1-3 tahun pada anak usia <5 tahun dan 3-5 tahun

Tabel 4. Antibiotik profilaksis pada infeksi meningokokus.<sup>15</sup>

Antibiotik	Dosis Anak		Dosis Dewasa
	Usia <1 bulan	Usia > 1 bulan	
Rifampin	5 mg/kg, setiap 12 jam selama 2 hari	10 mg/kg, setiap 12 jam selama 2 hari	600 mg, setiap 12 jam selama 2 hari
Siprofloksasin	-	-	500 mg, dosis tunggal
Seftriakson	125 mg, dosis tunggal	125 mg, dosis tunggal	250 mg, dosis tunggal (jika usia >15 tahun)



pada dewasa. Vaksin ini juga tidak menstimulasi sel T memori, sehingga vaksinasi *booster* tidak dianjurkan. Vaksin ini biasanya diberikan pada individu yang membutuhkan proteksi singkat, seperti jamaah haji atau orang yang bepergian ke daerah endemik.<sup>15,16</sup>

- Vaksin konjugat: dianjurkan untuk individu berusia 11-55 tahun, vaksin ini memicu respons antibodi lebih kuat dibanding vaksin polisakarida. *Booster* akan menstimulasi kenaikan kadar antibodi. Pemberian vaksin direkomendasikan untuk semua individu berusia 11-18 tahun;

vaksinasi awal pada usia 11-12 tahun, dan *booster* di usia 16 tahun. Vaksinasi setelah usia 21 tahun pada individu tanpa faktor risiko tidak dianjurkan.<sup>15,16</sup>

### PROGNOSIS

Penyakit meningokokal memiliki morbiditas dan mortalitas sekitar 10-20%.<sup>17</sup> Meskipun diagnosis dapat ditegakkan dengan cepat dan terapi adekuat, tingkat kematian sebesar 5-10%, yang umumnya terjadi dalam 24-48 jam setelah gejala. Pada 10-20% pasien yang mampu bertahan, akan menyebabkan kerusakan otak ataupun tuli.<sup>18</sup>

### SIMPULAN

Meningitis meningokokus merupakan penyakit dengan morbiditas dan mortalitas tinggi. Diagnosis melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pungsi lumbal atau *CT scan* harus secepat mungkin. Terapi harus segera diberikan apabila dicurigai meningitis tanpa menunggu hasil pemeriksaan penunjang. Kemoprofilaksis dan vaksinasi, terutama untuk individu berisiko terinfeksi atau hendak bepergian ke daerah endemik terbukti dapat menurunkan insidens meningitis meningokokus.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Tacon CL, Flower O. Diagnosis and management of bacterial meningitis in the paediatric population: A review. *Emerg Med Int.* 2012;2012:320309. doi: 10.1155/2012/320309.
2. Pizza M, Rappuoli R. Neisseria meningitidis: Pathogenesis and immunity. *Current Opinion in Microbiology.* 2015;23:68-72.
3. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Infections of the nervous system (bacterial, fungal, spirochetal, parasitic) and sarcoidosis. In: Adams and Victor's principles of neurology. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p.700-2.
4. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Population Health Metrics.* 2013;11:17.
5. Hoffman O, Weber JR. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2:401-12.
6. Becka CM, Chacón-Cruz E. Meningococcal disease. *J Infect Dis Ther.* 2015;3:5.
7. Centers for Disease Control dan Prevention. Meningococcal disease. In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* 13<sup>th</sup> ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015.
8. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 1998.
9. Pelton SI. The global evolution of meningococcal epidemiology following the introduction of meningococcal vaccines. *J Adolesc Health* 2016;59:3-11.
10. Leimkugel J, Raclou V, Jacintho da Silva L, Pluschke G. Global review of meningococcal disease. A shifting etiology. *J Bacteriol Res.* 2009;1(1):6-18.
11. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child* 2003;88:601-7.
12. Perdossi. Meningitis bakterial. In: *Buku pedoman standar pelayanan medis (SPM) & standar prosedur operasional neurologi.* Jakarta: Perdossi; 2008.
13. Nadel S. Treatment of meningococcal disease. *J Adolescent Health* 2016;59:21-8
14. Tunkel AR. Initial therapy and prognosis of bacterial meningitis in adults. UpToDate [Internet]. 2017 [cited 2017 July 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/initial-therapy-and-prognosis-of-bacterial-meningitis-in-adults#H35>
15. Gardner P. Prevention of meningococcal disease. *NEJM.* 2016;355:14.
16. Baker CJ. Prevention of meningococcal infection in the United States: Current recommendations and future considerations. *J Adolescent Health* 2016;59:29-37
17. Borrow R, Lee JS, Vázquez JA, Enwere G, Taha MK, Kamiya H, et al. Meningococcal disease in the Asia-Pacific region: Findings and recommendations from the global meningococcal initiative. *Vaccine* 2016;34:5855-62.
18. Codjoe SNA, Nabie VA. Climate change and cerebrospinal meningitis in the Ghanaian meningitis belt. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(7): 6923-39.