

NEURONA

Majalah Kedokteran Neurosains
(*The Journal of Neuroscience*)
Diterbitkan Triwulan oleh
Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf
Indonesia (Indonesia Neurological
Association)

Dewan Penasehat

Ketua Umum PERDOSSI Pusat
M. Hasan Machfoed

Ketua Kolegium Neurologi
Indonesia (KNI)
Diatri Nari Lastri

Pemimpin Umum/Penanggung Jawab
Tiara Anindhita

Pemimpin Usaha
Maula Gaharu

Pemimpin Redaksi
Fitri Octaviana

Sekretaris Redaksi
Mumfaridah

Redaksi Pelaksana
Yuda Turana
Herlyani Khosama
Paulus Sugianto

Shahdevi Nandar Kurniawan
Winnugroho Wiratman

Alamat Redaksi

Departemen Neurologi FKUI/RSCM
Jl. Salemba Raya No. 6,
Jakarta Pusat 10430 Indonesia
Telp : 021- 31903219, 081380651980
Email: neurona.perdossi@gmail.com
Website: www.neurona.web.id



NEURONA Akreditasi B

SK No: 12/M/Kp/II/2015

Masa Berlaku
Februari 2015 - Februari 2020

DAFTAR ISI

Volume 33 Nomor 4 September 2016

Editorial	i
Daftar Isi	ii
Petunjuk Bagi Penulis	iii
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Korelasi Kecemasan dengan <i>Tension Type Headache</i> pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran	230
<i>I Made Mahardika Yasa, I Putu Eka Widyadharmas, I Made Oka Adnyana</i>	
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Hubungan <i>Tension Type Headache</i> dengan Tingkat Keparahan Insomnia	234
<i>Maria Lawrensia, Herlina Suryawati, Dwi Pudjonarko</i>	
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Faktor-faktor yang Memengaruhi <i>Tension Type Headache</i> Episodik pada Mahasiswa Kedokteran	241
<i>Tony Hermawan, Herlina Suryawati, Maria Imakulata Widiastuti Samekto</i>	
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Efektifitas <i>Dry Needling</i> terhadap Intensitas Nyeri dan <i>Range of Motion</i> Pasien Nyeri <i>Myofascial Trigger Points</i> Otot Trapezius	247
<i>Dessy Rakhmawati Emril, Fadli Syahrul, Nur Astini</i>	
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Perbedaan Skor <i>Visual Analog Scale</i> dan <i>Oswestry Disability Index</i> Sebelum dan Sesudah Penatalaksanaan Konservatif dan Operatif Nyeri Punggung Bawah Spondilogenik	252
<i>Tannov Romalo Siregar, Dodik Tugaworo, Trianggoro Budisulistyo</i>	
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Perbaikan Paresis Saraf Kranial III, IV, V, dan VI Berdasarkan Pemeriksaan Neurologi Klinis pada Karsinoma Nasofaring Pascaterapi	258
<i>Linda Suryakusuma, Eva Dewati, Sri Mutya Sekarutami, Joedo Prihartono, Tiara Anindhita</i>	
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Hubungan Resistin Serum dengan Progresivitas Ketebalan Tunika Intima-Media Karotis Pascastroke Iskemik	265
<i>Marcus Adityawan Bahroen, Dodik Tugaworo, Dwi Pudjonarko, Retnaningsih</i>	
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Uji Sensitivitas Tes Monofilamen untuk Deteksi Dini Neuropati Kusta Subklinis pada Kontak Erat Pasien Kusta Tipe Multibasilar	273
<i>Halida Novita, Nani Kurniani, Andi Basuki Prima Birawa</i>	
<i>Artikel Penelitian:</i>	
Hubungan Disabilitas Berdasarkan <i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i> dengan Disfungsi Ereksi pada Penyakit Parkinson	279
<i>Ganda Pariama, Amin Husni, Endang Kustiowati</i>	
<i>Laporan Kasus:</i>	
Halusinasi pada Pasien Meningitis <i>Streptococcus Suis</i>	285
<i>Wahju Handojo Setiawan, Anak Agung Raka Sudewi, Ida Ayu Sri Wijayanti, Ni Ketut Sri Diniari</i>	

HALUSINASI PADA PASIEN MENINGITIS *STREPTOCOCCUS SUIIS****HALLUCINATION IN STREPTOCOCCUS SUIIS MENINGITIS PATIENT***

Wahju Handoyo Setiawan,* Anak Agung Raka Sudewi,* Ida Ayu Sri Wijayanti,* Ni Ketut Sri Diniari**

ABSTRACT

We reported a 51 years old male with decrease level of consciousness with high fever and infection of the lung, and developed partial secondary generalized seizure. Cerebrospinal fluid examination showed elevated cells and protein level, and decreased of blood-liquor glucose level ratio. Blood culture was positive for *Streptococcus suis* type II. Patient was given antibiotics for 14 days and became better afterwards but developed deafness and had tactil and auditory hallucinations as part of the complications.

Keywords: Decreased level of conciusness, hallucination, seizure, *Streptococcus suis*

ABSTRAK

Dilaporkan kasus pasien lelaki 51 tahun dengan keluhan penurunan kesadaran yang kemudian mengalami demam tinggi dan infeksi paru selama perawatan, serta mengalami bangkitan parsial yang berkembang menjadi umum sekunder. Pada pemeriksaan cairan serebrospinalis (CSS) didapatkan peningkatan jumlah sel dan kadar protein, serta penurunan rasio glukosa serum-CSS dengan kultur darah kuman *Streptococcus suis* tipe II. Pasien diberikan antibiotika selama 14 hari setelah itu kondisi membaik, namun pasien mengeluhkan tidak dapat mendengar sama sekali dan muncul gejala halusinasi dengar dan taktil sebagai komplikasinya.

Kata Kunci: Bangkitan, halusinasi, penurunan kesadaran, *Streptococcus suis*

*Departemen Neurologi FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar; **Departemen Psikiatri FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar. **Korespondensi:** wahjuhan@gmail.com

PENDAHULUAN

Meningitis bakteri akut merupakan suatu kedaruratan neurologi yang serius dan dapat mengancam nyawa. Insidennya 2,6-6 per 100.000 orang dewasa per tahunnya di negara berkembang.^{1,10} Meningitis ini dapat disebabkan oleh beberapa jenis bakteri, antara lain *Streptococcus suis* (*S. suis*), suatu patogen dari babi ataupun produknya yang dapat menyebabkan infeksi sistemik yang berat. *S. suis* pertama kali dilaporkan pada tahun 1954 setelah mewabahnya meningitis, septikemia, dan artritis purulen pada babi.³

Kejadian infeksi *S. suis* pada manusia meningkat jumlahnya pada beberapa tahun terakhir. Pada tahun 2007, dilaporkan 409 kasus yang kebanyakan terjadi di Asia Tenggara.³ Komplikasi yang terjadi setelah meningitis dapat terjadi selama perjalanan penyakit, baik neurologis ataupun non-neurologis. Komplikasi neurologis tersering adalah tuli sensorineural dan disfungsi vestibular. Namun dapat juga terjadi epilepsi, hemiplegia, dan gangguan neuropsikologi.^{2,4,5}

KASUS

Pasien lelaki 51 tahun dibawa oleh keluarganya dengan keluhan penurunan kesadaran. Pasien

dikatakan sulit untuk dibangunkan saat tidur siang, di sekitarnya ditemukan adanya muntahan, lalu dirujuk ke RSUP Sanglah, Denpasar. Selama perawatan kesadaran membaik, namun terdapat demam tinggi. Pasien juga mengalami bangkitan satu kali berupa tangan dan kaki kiri kaku diikuti gerakan menghentak-hentak seluruh tubuh, tidak sadar, selama ± 1 menit. Tidak ada riwayat gigi berlubang, sakit gigi, keluar cairan dari telinga, atau penyakit lain sebelumnya. Pasien tidak memelihara babi dan tidak ada tetangga yang memelihara babi, namun pasien biasa mengkonsumsi daging babi.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 120/80mmHg, nadi 80x/menit, laju nafas 20x/menit, dan suhu 36,5°C. Skala nyeri belum dapat dievaluasi. Dari pemeriksaan klinis neurologis didapatkan Skala Koma Glasgow (SKG) E3V3M5 dan kaku kuduk, kesan tidak ada paresis saraf kranial maupun lateralisasi motorik.

Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan hemoglobin 11,2g/dL; leukosit 24.900/uL; neutrofil 22.550/uL; trombosit 558.000/uL; natrium 124mmol/L; kalium 3,4mmol/L; SGOT 42u/L, SGPT 83u/L, albumin 3,09g/dL, BUN (*blood urea nitrogen*) 11mg/dL, kreatinin 0,52mg/dL, dan kadar

glukosa serum 110mg/dL. Cairan serebrospinalis (CSS) didapatkan jernih, tes Nonne dan Pandy positif 2 (++), jumlah sel 144 leukosit/uL (monosit 80% dan polimorfonuklear 20%), kadar protein total 277,51mg/dL, dan glukosa 57mg/dL.

Hasil foto toraks didapatkan kesan suatu pneumonia, CT scan kepala dalam batas normal. Kultur CSS tidak menunjukkan pertumbuhan kuman dan hasil *polymerase chain reaction* (PCR) *Mycobacterium tuberculosis* negatif. Pada kultur darah didapatkan 97% *S. suis* II, seftriakson dikatakan dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi.

Pasien didiagnosis sebagai meningitis bakterialis akut disertai sepsis *ec pneumonia*, dan hiponatremia hiposmolar hipovolemia akut simtomatik. Pasien mendapat terapi seftriakson 2x2gram IV (intravena) selama 14 hari, deksametason 4x5mg IV selama 4 hari, levofloksasin 1x750mg IV selama 7 hari, serta fenitoin, asam folat, dan ambroksol per oral. Pungsi lumbal ulang dilakukan 7 hari kemudian, didapatkan CSS berwarna jernih, tes Nonne dan Pandy +1, jumlah sel 46/uL (monosit 95% dan polimorfonuklear 5%), kadar protein total 100,8mg/dL, dan kadar glukosa 37mg/dL. Kadar glukosa serum 95mg/dl.

Setelah pemberian antibiotika selama 10 hari, kondisi pasien membaik, namun pasien sulit diajak berkomunikasi karena pasien tidak dapat mendengar. Pasien seperti mendengar suara musik terus-menerus, marah-marah serta gelisah. Pasien juga merasa melihat seseorang dari tempat kerjanya yang datang untuk mencarinya dan seperti ada yang menggelitik bagian tubuhnya. Pasien dikonsulkan ke bagian Psikiatri, didiagnosis sebagai halusinasi organik, mendapat haloperidol 2x5mg tablet. Pasien juga dikonsulkan ke bagian THT dan didiagnosis sebagai tuli sensorineural bilateral sebagai komplikasi dari meningitis. Pemeriksaan audiometri namun belum dapat dilakukan karena pasien belum kooperatif.

Pemberian antibiotika dilanjutkan sampai 15 hari. Pasien dipulangkan karena kondisi sudah membaik dan tidak ada keluhan, kecuali gangguan dan halusinasi pendengaran yang dianggap sebagai bagian dari komplikasinya.

PEMBAHASAN

Meningitis bakteri akut adalah infeksi pada selaput otak (meningen) yang terjadi dalam waktu

kurang dari tiga hari dan umumnya disebabkan oleh bakteri.¹ *S. suis* merupakan bakteri penyebab meningitis bakterialis di daerah Asia, terutama di Cina, Vietnam, maupun Hongkong. Infeksi akibat *S. suis* merupakan infeksi zoonotik yang didapat dari babi, baik pada pemelihara babi, pada tempat pemotongan hewan, atau pada orang yang memakan produk babi yang tidak dimasak dengan baik. Akhir tahun 2012 dilaporkan 1.584 kasus, terutama di Thailand (36%), Vietnam (30%), dan Cina (22%). Lebih dari separuh (53%) didapatkan di daerah pasifik sebelah barat, 36% di Asia Tenggara, 10,5% di Eropa, dan 0,5% di Amerika.⁴⁻⁶

S. suis serotipe 2 merupakan serotipe tersering yang menyebabkan meningitis pada manusia. Terdapat juga serotipe 1, 4, 14, dan 16 yang pernah dilaporkan menyebabkan penyakit yang berat pada manusia. Kejadian pada lelaki lebih tinggi dibandingkan wanita dengan perbandingan 3,5:1-6,5:1, terutama usia 47-55 tahun dan tidak pernah ditemukan pada anak-anak. Risiko kejadian meningitis pada pekerja di tempat pemotongan hewan atau peternak babi diperkirakan 3 kasus per 100.000 penduduk.³

Pada infeksi akibat *S. suis*, begitu bakteri masuk ke dalam darah maka bakteri ini akan berikatan dengan leukosit dan sel endotel, lalu dibawa ke jaringan melalui aliran darah, termasuk ke otak. Bakteri itu kemudian akan mencapai kapiler susunan saraf pusat (SSP) dan ke ruang subaraknoid. Kurangnya pertahanan seluler di dalam ruang subaraknoid membuat bakteri yang ada mudah bermultiplikasi.¹

Kerusakan di dalam jaringan otak mengakibatkan peningkatan reaksi inflamasi. Bakteri akan berikatan dengan *brain microvascular endothelial cell* (BMEC) dan menimbulkan efek sitotoksik. Ikatan antara bakteri dengan BMEC ini akan melepaskan asam arakidonat, sitokin proinflamasi, dan kemokin, sehingga bakteri dapat bermigrasi melalui sawar darah otak dan memodulasi inflamasi lokal. Bakteri *S. suis* sendiri akan menginduksi fagosit untuk mensekresikan sitokin, kemokin, prostaglandin E2 (PGE2), dan matriks metalloproteinase-9 yang menyebabkan kerusakan pada sawar darah otak. Kerusakan sawar darah otak ini akan memudahkan masuknya leukosit dan komplemen ke dalam ruang

subaraknoid disertai masuknya albumin. Hal ini yang menyebabkan terjadinya edema vasogenik di otak.¹

Adanya leukosit dan mediator-mediator pertahanan tubuh lainnya akan menyebabkan perubahan patologis sehingga terjadi iskemik otak dan dapat menimbulkan edema sitotoksik. Pada penelitian dengan tikus didapatkan adanya neutrofil yang menembus dinding pembuluh darah, serta adanya fokus hemoragik, terutama di korteks somatosensori, striatum, hipokampus, talamus, dan hipotalamus. Proses inflamasi lebih lanjut ini akan menyebabkan gangguan reabsorpsi cairan serebrospinalis di granulasio araknoidea yang menimbulkan edema interstitial di otak, sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial.

Gejala klinis meningitis yang disebabkan oleh *S. suis* pada umumnya sama seperti meningitis yang disebabkan oleh bakteri piogenik yang lain, yaitu demam, malaise, nyeri kepala, dan kemudian akan muncul kaku kuduk, fotofobia, fonofobia, serta muntah. Adanya sakit kepala dan tanda rangsang meningeal mengindikasikan adanya respons inflamasi pada serabut saraf trigeminal di meningen.²

Gejala klasik meningitis yaitu demam, kaku kuduk, dan perubahan status mental hanya didapatkan <50% pasien dewasa dengan meningitis bakterialis. Sekitar 33% pasien menunjukkan adanya gejala neurologik fokal seperti bangkitan atau hemiparesis, sekitar 69% pasien akan mengalami gangguan kesadaran, dan 14% pasien mengalami koma.⁴

Selain gejala di atas, lebih dari setengah pasien terdapat kehilangan pendengaran saat gejala meningitis muncul atau beberapa hari sesudahnya. Kehilangan pendengaran akibat meningitis *S. suis* ini merupakan tuli sensorineural dan terjadi pada nada tinggi. Pada pemeriksaan audiometri ditemukan kelaian pada frekuensi >80dB. Disfungsi vestibular juga sering menyertai kehilangan pendengaran ini.³

Pada 6-31% gejala terdapat lesi kulit, seperti petekiae, purpura, dan ekimosis yang dapat menjadi ekstensif dan berdarah, kemudian menjadi nekrosis (gambaran purpura fulminan). Gangren pada jari-jari tangan dan kaki dapat terjadi pada fase akhir dari penyakit ini. Manifestasi klinis yang lain adalah endokarditis akut dan subakut, artritis piogenik akut, endoftalmitis dan uveitis,

spondilodisistis, oftalmoplegia, dan abses epidural. Meningitis ini juga disertai bakteremia yang serupa dengan *Streptococcus pneumonia* dan *Neisseria meningitides*. Selain itu, juga dapat menimbulkan gangguan ginjal akut, gangguan pernafasan akut, dan koagulopati.³

Kriteria diagnosis meningitis bakterialis akut adalah adanya gejala dan tanda meningitis dengan gambaran CSS yang abnormal yaitu: jumlah sel meningkat (bisa mencapai puluhan ribu) predominasi neutrofil, pada *partially treated* dapat dijumpai predominasi monosit, kadar glukosa CSS rendah (umumnya <30% dari kadar glukosa darah sewaktu saat pungsi lumbal), pada pewarnaan gram dan kultur CSS didapatkan bakteri penyebab, dan atau hasil kultur positif. Kultur CSS dapat negatif, namun terdapat satu dari hal berikut: yaitu kultur darah positif atau tes antigen atau PCR pada CSS menunjukkan hasil positif, disertai dengan atau tanpa riwayat infeksi saluran nafas atas yang baru dan riwayat faktor predisposisi seperti pneumonia, sinusitis, otitis media, gangguan imunologi tubuh, alkoholisme, dan diabetes mellitus.¹

Pada pasien ini gejala meningitis sangat khas, berupa penurunan kesadaran dan demam, adanya kaku kuduk serta bangkitan. Pemeriksaan CSS menunjukkan peningkatan jumlah sel dan kadar protein, disertai penurunan rasio kadar glukosa darah dan CSS 50%. Walaupun kultur pada CSS negatif, namun pada serum ditemukan adanya kuman *S. suis* yang menjadi dasar diagnosis dan terapi. Adanya gejala gangguan dan halusinasi pendengaran dapat merupakan komplikasi penyakitnya.

Infeksi yang mengenai SSP dapat menyebabkan atau menimbulkan gejala yang menyerupai gangguan psikiatrik atau menimbulkan kondisi komorbid. Selain itu pasien yang bertahan hidup setelah meningitis bakterialis sering mengalami gejala sisa, baik neurologis maupun neuropsikiatri. Gangguan neuropsikologi dan disfungsi kognitif yang terjadi bervariasi dari ringan sampai berat. Selain disfungsi kognitif, dapat ditemukan juga paronia, dementia, skizofrenia, gangguan bipolar, gangguan panik, anoreksia nervosa, dan gangguan obsesif kompulsif.²

Gejala skizofrenia dapat dibagi menjadi tiga kategori yaitu: gejala positif, gejala negatif,

dan gejala kognitif. Gejala positif antara lain: halusinasi, waham, gangguan proses berpikir, dan gangguan gerak. Gejala negatif antara lain: afek datar, kurangnya kesenangan hidup, kurangnya kemampuan untuk memulai dan mempertahankan aktifitas, dan sedikit bicara. Gangguan kognitif yang didapat berupa gangguan fungsi eksekutif, gangguan atensi atau memusatkan perhatian, serta gangguan *working memory*.⁸

Pasien skizofrenia menunjukkan perubahan pada sitokin yang berperan penting pada kondisi ini. Interleukin (IL) -2, IL-4, dan IL-6 dibandingkan dengan interleukin yang lain lebih berperan pada pasien-pasien skizofrenia. Penelitian yang dilakukan Monji membuktikan adanya peranan neuroinflamasi, yaitu peningkatan sitokin pro-inflamasi dan perubahan genetik pada pasien dengan skizofrenia. Adanya sitokin pro-inflamasi ini akan mengaktifasi mikroglia yang menyebabkan perubahan patologik pada otak dan neurodegenerasi.⁹

Halusinasi adalah pengalaman perseptual tanpa adanya stimuli eksternal, biasanya terjadi pada psikopatologi. Studi neuroimaging menunjukkan lokasi lesi yang berkaitan dengan halusinasi, yaitu korteks serebri menjadi hiperaktif sebagai kompensasi dari defisit yang terjadi. Pada halusinasi somatik, area yang berperan pada proses informasi taktil akan teraktivasi, yaitu korteks somatosensori primer, korteks parietal posterior, dan talamus. Pada halusinasi verbal, area yang teraktivasi adalah area bicara dan korteks auditori primer dari girus temporalis media dan superior, sedangkan halusinasi visual area yang aktif adalah korteks visual sekunder.^{7,9}

Sama seperti meningitis bakterialis yang lain, ketika diagnosis meningitis akibat *S. suis* ditegakkan melalui pemeriksaan CSS, maka pemberian antibiotika sudah harus diberikan. Pemberian terapi antibiotika ini merupakan terapi presumtif yaitu kombinasi dari seftriakson dosis 2 gram IV setiap 12 jam selama 14 hari dengan atau tanpa vankomisin merupakan pilihan yang sering digunakan. Pemberian antibiotika ini tidak boleh ditunda meskipun tindakan lumbal pungsi masih belum dapat dilakukan atau pada pasien-pasien dengan meningitis purulenta dan hasil kultur bakteri negatif.^{3,6}

Deksametason juga harus diberikan pada pasien yang dicurigai meningitis bakterialis. Hal ini

didasari dari penelitian pada hewan coba dimana respon inflamasi di daerah subaraknoid merupakan faktor yang berperan terhadap morbiditas dan mortalitas. Respons inflamasi yang dilemahkan sangat efektif untuk menurunkan akibat dari meningitis bakterialis ini seperti edema serebri, peningkatan tekanan intrakranial, perubahan *cerebral blood flow* (CBF), vaskulitis serebral, dan cedera neuronal yang dimediasi oleh sitokin proinflamasi. Dosis deksametason yang diberikan yaitu 0,4mg/kgBB dua kali sehari selama 4 hari.^{3,6}

Pasien ini mendapatkan terapi seftriakson 2x2gr IV dan deksametason IV sejak pertama kali diagnosis ditegakkan. Terdapat perbaikan klinis yang signifikan dalam 1 minggu pertama yang juga dibuktikan dari gambaran CSS ulang berupa penurunan jumlah sel dan kadar protein. Pengobatan dilanjutkan hingga 15 hari hingga pasien dipulangkan. Gejala halusinasi taktil dan auditori mengalami perbaikan seiring dengan perbaikan klinis dan tambahan terapi haloperidol, namun masih terdapat gejala sisa gangguan dan halusinasi pendengaran saat pasien pulang.

KESIMPULAN

Pasien lelaki, 51 tahun dengan diagnosis meningitis bakterialis akut akibat *S. suis* yang memiliki komplikasi gangguan dan halusinasi pendengaran yang menetap.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ganiem A. Meningitis bakterialis akut. Dalam: Sudewi AA, Sugianto P, Ritarwan K, editor. Infeksi pada sistem saraf. AUP; 2011. h. 1-11.
2. Siddiqui E. Neurologic complications of bacterial meningitis. Cina: Intech; 2012. h. 35-43.
3. Wertheim HF, Nghia HD, Taylor W, Schultz C. Streptococcus suis: An emerging human pathogen. Clin Infect Dis. 2009;48:617-25.
4. Hoffman O, Joerg WR. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. Ther Adv Neurol Disord. 2009;2:1-7.
5. Houg VT, Ha N, Huy NT, Horby P, Nghia HD, Thiem VD, dkk. Epidemiology, clinical manifestation, and outcomes of Streptococcus suis infection in humans. Emerg Infect Dis. 2014; 20:1105-14.
6. Howlett W. Neurology in Africa. Norwegia: Bodoni; 2012. h. 129-30.

7. Pavlovic DM, Pavlovic AM, Lackovic M. The neuropsychology of hallucinations. Arch. Biol. Sci. 2011;63:43-48.
8. NIMH. Schizophrenia. US Department of Health and Human Services; 2009. h. 2-4.
9. Van-Samkar A, Brouwer MC, Schultsz C, Van-Der-Ende A, Van-De-BEEK D. Streptococcus suis meningitis: A systematic review and meta-analysis. PloS Negl Trop Dis. 2015;9:e0004191.