

The Role of Molecular Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Brain Infections

Adilah Nur Salsabila^{1*}, Tisya Nasywa Ramdhini², Gede Naradhea Pramudiantara²

¹Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia

Article History

Received : September 16th, 2025

Revised : October 23th, 2025

Accepted : November 02th, 2025

*Corresponding Author:

Adilah Nur Salsabila,
Medical Education Study
Program, Faculty of Medicine and
Health Science, University of
Mataram, Mataram, Indonesia.
Email:

adilahnursalsabila@gmail.com

Abstract: Brain infections are among the most severe neurological disorders, with high morbidity and mortality. Conventional diagnostic approaches often face limitations in sensitivity, specificity, and time efficiency. Advances in molecular biotechnology have introduced molecular biomarkers as valuable tools for improving diagnostic and prognostic precision. This literature review, based on publications from 2015 to 2024 retrieved from PubMed, ScienceDirect, ProQuest, SpringerLink, and Google Scholar, aims to explore the role of molecular biomarkers in brain infections. Pathogen based biomarkers such as Polymerase Chain Reaction (PCR), Loop Mediated Isothermal Amplification (LAMP), and multiplex assays enable rapid and specific pathogen detection, while host response biomarkers, including cytokines such as IFN- γ , TNF- α , and IP-10, as well as ferritin and lactate levels in cerebrospinal fluid, reflect neuroinflammatory processes. The integration of pathogen detection and host response biomarkers enhances diagnostic accuracy, facilitates individualized therapeutic strategies, and contributes to improved clinical outcomes in neuroinfectious diseases.

Keywords: Brain infections, cytokines, ferritin, lactate, molecular biomarkers, PCR.

Pendahuluan

Infeksi pada sistem saraf pusat (SSP) merupakan masalah kesehatan global yang berdampak besar terhadap mortalitas dan morbiditas pasien. Kondisi seperti meningitis, ensefalitis, abses otak, dan mielitis dapat menimbulkan kerusakan neurologis permanen bila tidak ditangani segera (Thurnher & Sundgren, 2020). Lebih dari lima juta kasus infeksi SSP dilaporkan setiap tahun di seluruh dunia, menjadikannya salah satu tantangan utama di bidang neurologi dan penyakit infeksi (Qu et al., 2022). Kompleksitas penyakit ini menuntut diagnosis yang cepat dan tepat karena keterlambatan penanganan sering berakibat fatal.

Infeksi SSP dapat disebabkan oleh bakteri, virus, maupun jamur. Metode diagnosis

konvensional seperti kultur mikrobiologi dan pemeriksaan cairan serebrospinal masih digunakan secara luas, tetapi membutuhkan waktu lama dan memiliki sensitivitas rendah (Ginocchio *et al.*, 2005). Dalam konteks kegawatdaruratan medis, hal ini dapat memperburuk prognosis pasien. Kemajuan bioteknologi kini memungkinkan penggunaan pendekatan molekuler yang lebih cepat dan akurat untuk mengidentifikasi patogen penyebab infeksi otak. Uji diagnostik molekuler, seperti *Polymerase Chain Reaction (PCR)* dan *Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)*, mampu mendeteksi material genetik mikroorganisme dengan presisi tinggi (Diallo et al., 2021; Nath & Billioux, 2024).

Disisi lain, penerapan diagnostik molekuler di negara berkembang masih

terkendala oleh keterbatasan infrastruktur, biaya, dan sumber daya manusia. Belum ada pemetaan menyeluruh terkait jenis biomarker molekuler yang paling efektif untuk membedakan etiologi infeksi SSP dan memperkirakan prognosisnya. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian berfokus pada kombinasi *pathogen-based biomarkers* dan *host-response biomarkers* seperti ekspresi sitokin (IFN- γ , TNF- α , IP-10) untuk meningkatkan akurasi diagnostik dan prediksi klinis (Kothur *et al.*, 2015). Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk mengulas berbagai jenis infeksi otak serta mengidentifikasi biomarker molekuler yang berperan dalam diagnosis dan prognosisnya.

Bahan dan Metode

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (*literature review*) yang dilakukan dengan mengumpulkan, menelaah, dan menganalisis berbagai sumber ilmiah yang relevan mengenai peran biomarker molekuler dalam infeksi otak. Data diperoleh dari artikel penelitian, tinjauan sistematis, laporan kasus, serta buku teks kedokteran dan biologi molekuler yang dipublikasikan antara tahun 2015 hingga 2024. Pencarian literatur dilakukan melalui basis data daring seperti PubMed, ScienceDirect, ProQuest, SpringerLink, dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci: “*molecular biomarkers*”, “*brain infection*”, “*cytokines*”, “*interleukin-6*”, “*TNF-alpha*”, “*IL-10*”, “*blood-brain barrier*”, dan “*neuroinflammation*”. Artikel yang dipilih adalah yang memiliki relevansi langsung dengan topik, data mutakhir, dan validitas ilmiah yang baik. Seluruh data yang terkumpul kemudian dianalisis secara naratif kualitatif dengan merangkum, membandingkan, dan mengintegrasikan hasil-hasil penelitian sebelumnya untuk memperoleh pemahaman menyeluruh mengenai peran biomarker molekuler dalam mekanisme patogenesis, diagnosis, dan prognosis infeksi otak.

Hasil dan Pembahasan

Tinjauan Umum Infeksi Otak

Infeksi otak adalah penyakit infeksi yang terjadi secara langsung pada jaringan otak.

Infeksi ini dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, atau parasit. Jenis infeksi otak yang paling sering dijumpai meliputi ensefalitis (radang jaringan otak), meningoensefalitis (radang otak dan selaput otak secara bersamaan), dan abses serebri (kumpulan nanah di jaringan otak). Infeksi otak dapat menyebabkan peradangan, kerusakan jaringan otak, gangguan fungsi neurologis, serta berisiko menimbulkan kecacatan atau kematian jika tidak segera ditangani (Oesi & Nizami, 2023). Virus herpes simpleks (HSV), terutama tipe 1, merupakan penyebab utama ensefalitis virus. Virus lain yang dapat menyebabkan ensefalitis antara lain virus ensefalitis Jepang (JE), yang sering ditemukan di Indonesia dan Asia, virus dengue, yang juga dapat menyebabkan ensefalitis, virus Epstein-Barr (EBV), virus rabies, dan arbovirus lain yang disebarkan oleh nyamuk atau kutu (Dhanial & Simanjuntak, 2024).

Jenis-Jenis Infeksi Otak

Meningitis

Infeksi meninges, atau selaput yang melapisi otak, menyebabkan meningitis, suatu penyakit peradangan. Setiap lapisan meninges, termasuk dura mater, araknoid mater, dan pia mater, dapat mengalami meningitis (Hersi *et al.*, 2023). Di negara-negara berkembang, *Streptococcus pneumoniae* (~50%) dan *Neisseria meningitidis* (~25%) merupakan penyebab meningitis bakterial yang paling sering. Sebelumnya, 48% kasus meningitis bakterial disebabkan oleh etiologi umum, *Haemophilus influenzae* tipe B (HiB). Namun, angka meningitis bakterial yang disebabkan oleh *Haemophilus influenzae* turun menjadi 7% dengan diperkenalkannya program vaksinasi HiB (Roos & Tyler, 2017). Meningitis termasuk keadaan darurat neurologis yang memerlukan diagnosis cepat serta pemberian pengobatan yang tepat waktu (Bodilsen *et al.*, 2016). Meningitis dapat muncul dengan berbagai manifestasi klinis, tergantung pada usia dan status kekebalan pasien, yang biasanya ditandai dengan demam, leher kaku, dan sakit kepala (Bodilsen *et al.*, 2018).

Hasil penelitian Hersi *et al.*, (2023), melaporkan terdapat 8,7 juta kasus meningitis bakterial di seluruh dunia, dengan 379.000 kematian. Insiden tahunan kasus meningitis bakterial lainnya berkisar antara 2–6 kasus per

100.000 penduduk, dengan anak-anak, remaja, dan lansia memiliki frekuensi tertinggi (Meisadona *et al.*, 2015). Temuan Hidayati (2015) melaporkan bahwa pada kelompok anak-anak mencapai 400 kasus per 100.000 populasi dibandingkan dengan dewasa yaitu 1-2 kasus per 100.000 populasi.

Ensefalitis

Saat anak kecil sakit, mereka berisiko lebih tinggi terkena ensefalitis, infeksi otak yang biasanya disebabkan oleh bakteri, virus, atau parasit dan dapat menyebabkan gejala seperti flu termasuk demam dan sakit kepala. Anamnesis dan pemeriksaan fisik memiliki peranan penting dalam menegakkan diagnosis ensefalitis virus (Said dan Kang, 2023). Riwayat medis yang perlu diperhatikan mencakup status imun pasien, paparan terhadap serangga atau hewan, riwayat perjalanan, status imunisasi, kondisi geografis, serta waktu terjadinya penyakit. Yang mana, secara klinis, ensefalitis virus umumnya ditandai oleh demam, sakit kepala, kejang, dan perubahan kesadaran, disertai gejala neuropsikiatrik seperti perubahan perilaku, halusinasi, serta penurunan fungsi kognitif.

Secara global, *Herpesvirus*, *Arbovirus*, *Enterovirus*, dan *Adenovirus* merupakan penyebab tersering ensefalitis infeksius (Granerod & Crowcroft, 2007). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2023) juga menyebutkan jenis virus yang paling sering menyebabkan ensefalitis adalah kelompok herpes, khususnya herpes simplex virus. HSV sendiri terdiri atas dua tipe, yaitu tipe 1 (herpes oral) dan tipe 2 (herpes genital) (Irianti *et al.*, 2020). Ensefalitis memiliki insidensi dan tingkat mortalitas yang cukup tinggi secara global, dengan angka kematian dilaporkan mencapai 8–18,45% (Gu *et al.*, 2019). Sekitar 50% kasus ensefalitis akibat HSV yang tidak mendapatkan terapi dapat berakhir dengan kematian. Semua kelompok usia rentan terhadap penyakit ini, namun orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah seperti penderita gangguan autoimun atau HIV/AIDS lebih mungkin mengalaminya. Secara klinis, demam, kejang, dan penurunan kesadaran merupakan tiga gejala umum yang mendefinisikan ensefalitis (Vinca *et al.*, 2020).

Abses Otak

Abses otak adalah kumpulan pus yang terbentuk pada jaringan parenkim otak akibat

infeksi. Insidensinya diperkirakan 1,3 per 100.000 orang per tahun, lebih sering terjadi pada anak-anak usia 5-9 tahun dan usia di atas 60 tahun. Angka kematian abses otak turun dari 40% menjadi sekitar 10% sejak tahun 2000. Abses otak awalnya adalah cerebritis dini dengan edema lokal yang kemudian berkembang menjadi nekrosis di tengah. Dalam beberapa minggu akan terbentuk kapsul kolagen yang membatasi infeksi berbentuk cincin (ring enhancement). Lebih dari 50% kasus abses otak disebabkan oleh penyebaran dari infeksi sekitar otak seperti otitis media, mastoiditis, sinusitis, meningitis, dan infeksi gigi. Diperkirakan $\frac{1}{3}$ kasus berasal dari penyebaran hematogen seperti endokarditis, kelainan jantung bawaan atau infeksi paru. Cedera kepala atau operasi otak terbuka juga dapat menyebabkan abses otak. Bakteri yang paling umum menyebabkan abses otak adalah *Streptococcus* dan *Staphylococcus* (Dorsett & Liang, 2016).

Manifestasi klinis pasien bergantung pada lokasi dari abses otak, massa, dan komplikasi yang menyertai. Gejala yang seringkali muncul bersifat tidak spesifik seperti sakit kepala, demam, defisit neurologis fokal, mual, muntah, dan kejang. Diagnosis abses otak didasarkan pada kombinasi antara temuan klinis dan hasil *neuroimaging* seperti CT scan atau MRI. Temuan pada CT dapat berupa area hipodens tidak beraturan pada serebritis dini. Setelah perkembangan serebritis, lesi hipodens membesar dan menunjukkan ring enhancement yang tebal dan menyebar setelah kontras (Li *et al.*, 2020).

Empiema Subdural

Empiema Subdural merupakan penimbunan nanah (pus) di ruang antara dura dan lapisan araknoid. Penyakit ini merupakan infeksi otak yang jarang, namun fatal apabila tidak diobati (Meshref *et al.*, 2022). Diperkirakan insidensinya yakni 0.1 per 100.000 orang dengan paranasal sinusitis sebagai penyakit predisposisi yang paling umum (Dahshan *et al.*, 2024). Beberapa penyebab lain yang umum ditemukan antara lain, meningitis, tindakan bedah saraf, serta trauma kepala dan leher (Yoon *et al.*, 2020). Sejumlah agen infeksi telah ditemukan sebagai penyebab *subdural empyema* dan famili *Streptococcus milleri* adalah yang paling sering terisolasi (Dahshan *et al.*, 2024). Patogen

dapat masuk ke dalam rongga intrakranial melalui beberapa jalur. Salah satunya adalah melalui penyebaran langsung dari infeksi pada sinus atau telinga, yang dapat menyebabkan osteomielitis dan menyebar ke otak (Yoon et al., 2020).

Penegakan diagnosis awal kerap menjadi tantangan karena gejala yang tidak spesifik, seperti sakit kepala, demam, muntah, dan rasa lemah badan, yang menyerupai berbagai penyakit lain. Empiema dapat menyebar dengan cepat akibat tidak adanya penghalang fisik di ruang subdural, yang kemudian dapat menyebabkan kondisi pasien memburuk secara cepat dan drastis. (Ray et al., 2022)

Peran Biomarker dalam Infeksi Otak

Sifat yang dapat diidentifikasi dan diukur yang bertindak sebagai penanda proses penyakit, proses biologis normal, atau reaksi terhadap paparan atau intervensi dikenal sebagai biomarker (Califf, 2018). Biomarker molekuler adalah penanda yang diukur berdasarkan teknik proteomik dan genomik. Marka ini sangat penting dalam mendiagnosis penyakit dan memiliki aplikasi dalam epidemiologi analitik, uji klinis acak, pencegahan penyakit, penentuan prognosis, serta manajemen penyakit. Dibandingkan dengan metode pemeriksaan yang digunakan saat ini, biomarker diperkirakan menawarkan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik, membantu dalam pengambilan keputusan yang lebih akurat, serta mendukung pengembangan terapi secara lebih efektif (Bodaghi et al., 2023).

Salah satu bentuk *Pathogen-based biomarker* yang cukup luas digunakan adalah *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. PCR dapat dilakukan untuk mendiagnosis berbagai penyakit yang bersangkutan dengan asam nukleat seperti DNA, RNA, atau mRNA. PCR merupakan salah satu metode efektif dalam diagnosis infeksi virus pada sistem saraf. PCR sangat cocok untuk mengidentifikasi organisme yang sulit untuk dikultur. Dibandingkan dengan metode kultur, yang umumnya memerlukan waktu setidaknya satu hingga dua puluh delapan hari untuk diselesaikan, proses ini dapat diselesaikan dalam waktu kurang dari dua puluh empat jam dan dengan biaya yang relatif rendah. PCR pada cairan serebrospinal tetap sensitif bahkan setelah terapi antivirus jangka pendek atau imunisasi

pasif. Hal ini memungkinkan dimulainya terapi empiris secara cepat ketika pasien pertama kali datang dengan dugaan meningitis atau encephalitis tanpa mengorbankan akurasi pemeriksaan diagnostik definitif. Adapun teknik diagnostik lain yang berbasis patogen lain seperti *Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)* dan *Multiplex Assays* (Diallo et al., 2021)

Selain mendeteksi keberadaan patogen, infeksi otak juga dapat diidentifikasi melalui respons imunologis tubuh terhadap infeksi tersebut. *Host-response biomarkers* memberikan gambaran mengenai aktivasi imun dan proses inflamasi yang terjadi di sistem saraf pusat. Menurut Kothur et al. (2015), sitokin dan kemokin dalam cairan serebrospinal (CSS) berpotensi menjadi biomarker non-invasif yang penting dalam mendeteksi gangguan neuroinflamasi pada sistem saraf pusat. Pola ekspresi biomarker tertentu dapat membantu mengidentifikasi etiologi gangguan, apakah bersifat infeksius, autoimun, atau kombinasi keduanya. Penggunaan biomarker ini terbukti dapat meningkatkan kecepatan dan akurasi diagnosis, memantau respons terapi, serta menjadi dasar pengembangan terapi individual berbasis imunologi. Contoh sitokin dan kemokin yang dimediasi oleh sel T-helper 1 (Th1), seperti interferon-gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), telah dilaporkan meningkat pada kasus ensefalitis virus. Peningkatan ekspresi mediator imun ini mencerminkan aktivasi imun seluler dan disfungsi sawar darah otak, sehingga dapat digunakan sebagai indikator molekuler untuk membedakan etiologi dan menilai beratnya proses inflamasi pada ensefalitis.

Tidak hanya mediator imun seperti sitokin dan kemokin, beberapa biomarker lain juga dapat mencerminkan aktivitas inflamasi dan proses patologis yang terjadi selama infeksi otak. Kadar feritin dalam cairan serebrospinal (CSF) dapat digunakan sebagai biomarker untuk membedakan meningitis bakterial dan meningitis tuberkulosis pada anak (Nuraeni et al., 2020). Dalam studi ini, median kadar feritin pada meningitis tuberkulosis (15,47 ng/mL) secara substansial lebih tinggi daripada pada meningitis bakterial (4,18 ng/mL), dengan nilai $p < 0,001$, yang menunjukkan perbedaan signifikan kadar

feritin CSF antara kedua kelompok. Peneliti menyimpulkan bahwa pemeriksaan kadar feritin CSS merupakan metode yang mudah, cepat, dan tersedia, serta memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam membantu diagnosis diferensial meningitis bakterialis dan tuberkulosis, sehingga dapat mempercepat penatalaksanaan yang tepat pada pasien anak dengan meningitis.

Penelitian lain oleh Ratnasari *et al.*, (2021) juga menunjukkan potensi biomarker lain, yaitu kadar laktat cairan serebrospinal (CSS), dalam membedakan jenis meningitis berdasarkan etiologinya. Dalam tulisannya penulis melaporkan kadar laktat cairan serebrospinal (CSS) memiliki sensitivitas 90-99% dan spesifisitas 88-100% untuk membedakan meningitis bakterial dan viral pada ambang 3,0-3,5 mmol/L. Namun, penting dicatat bahwa ketersediaan dan standar penggunaan biomarker ini masih bervariasi tergantung fasilitas laboratorium dan populasi pasien. Oleh karena itu, penting dilakukan penelitian lebih lanjut terkait biomolekuler marker ini agar dapat meningkatkan akurasi diagnostik, mempercepat penanganan klinis, dan memperluas aplikasi biomarker dalam berbagai jenis infeksi otak.

Kesimpulan

Gangguan neurologis serius yang memerlukan diagnosis cepat dan tepat meliputi infeksi otak seperti meningitis, ensefalitis, abses otak, dan empiema subdural. Pendekatan biomarker molekuler, baik *pathogen-based biomarkers* seperti PCR, LAMP, dan multiplex assay maupun *host-response biomarkers* seperti sitokin, feritin, dan laktat, dapat meningkatkan ketepatan dan kecepatan diagnosis infeksi sistem saraf pusat. Integrasi kedua pendekatan ini berpotensi mendukung penerapan terapi yang lebih terarah, meskipun standarisasi metode dan peningkatan ketersediaan fasilitas laboratorium masih diperlukan untuk optimalisasi implementasinya dalam praktik klinis.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi dan berkontribusi dalam penyusunan artikel ini. Terima kasih pula kepada

Dr. dr. Rohadi, Sp.BS Subsp.N-Onk(K), FICS, FINPS, M.HKes., C.M.C atas bimbingan yang telah diberikan selama proses penyusunan artikel ini.

Referensi

- Bodaghi, A., Fattahi, N., & Ramazani, A. (2023). Biomarkers: Promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of COVID-19 and other diseases. *Heliyon*, 9(2), e13323. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13323>
- Bodilsen, J., Dalager-Pedersen, M., Schønheyder, H. C., & Nielsen, H. (2016). Time to antibiotic therapy and outcome in bacterial meningitis: A Danish population-based cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 16, 392. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1711-z>
- Bodilsen, J., Storgaard, M., Larsen, L., Wiese, L., Helweg-Larsen, J., Lebech, A. M., Brandt, C., Østergaard, C., Nielsen, H., & DASGIB Study Group. (2018). Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: A prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clinical Microbiology and Infection*, 24(10), 1102.e1–1102.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.016>
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, 243(3), 213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
- Dahshan, A., Youssef, A. H., Al Subhi, A., Darweesh, W. S., Al Fahdi, Z., & Al Yahyaai, M. (2024). The hidden threat: Subdural empyema strikes a healthy teen. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 60(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s41983-024-00849-1>
- Dhanial, A., & Simanjuntak, R. (2024). Penurunan kesadaran et causa ensefalitis. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 3(5), 53–63. <https://doi.org/10.29103/jkkmm.v3i5.16281>

- Diallo, K., Fete, V. F., Ibe, L., Antonio, M., Cagant, D. A., du Plessis, M., Deghmane, A. E., Feavers, I. M., Fernandez, K., Fox, L. A. M., Rodrigues, C. M. C., Ronveaux, O., Taha, M. K., Wang, X., Brueggemann, A. B., Maiden, M. C. J., & Harrison, O. B. (2021). Molecular diagnostic assays for the detection of common bacterial meningitis pathogens: A narrative review. *EBioMedicine*, 65, 103274. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103274>
- Dorsett, M., & Liang, S. Y. (2016). Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 34(4), 917–942. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.013>
- Ginocchio, C. C., Zhang, F., Malhotra, A., Manji, R., Sillekens, P., Follen, H., Overdyk, M., & Peeters, M. (2005). Development, technical performance, and clinical evaluation of a NucliSens basic kit application for detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid. *Journal of clinical microbiology*, 43(6), 2616–2623. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.6.2616-2623.2005>
- Granerod, J., & Crowcroft, N. S. (2007). The epidemiology of acute encephalitis. *Neuropsychological Rehabilitation*, 17(4–5), 406–428. <https://doi.org/10.1080/09602010600989620>
- Gu, Y., Zhong, M., He, L., Li, W., Huang, Y., Liu, J., Chen, Y., & Xiao, Z. (2019). Epidemiology of antibody-positive autoimmune encephalitis in Southwest China: A multicenter study. *Frontiers in Immunology*, 10, 2611. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02611>
- Hersi, K., Gonzalez, F. J., & Kondamudi, N. P. (2025). Meningitis. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459360/>
- Hidayati, O. N. (2015). Studi penggunaan antibiotika pada pasien meningitis bakterial di RSUD Dr. Soetomo Surabaya [Tesis, Universitas Airlangga]. Repositori Universitas Airlangga. <http://repository.unair.ac.id/id/eprint/8937>
- Irianti, M. I., Andayani, T. M., & Prasetyo, B. F. (2020). Herpes simplex virus tipe 1: Prevalensi, infeksi dan penemuan obat baru. *Sainstech Farma*, 13(1), 21–26. <https://doi.org/10.37277/sfj.v13i1.519>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Radang otak*. Kementerian Kesehatan RI. https://keslan.kemkes.go.id/view_artikel/2684/sebab-terjadinya-peradangan-pada-otak
- Li, S., Nguyen, I. P., & Urbanczyk, K. (2020). Common infectious diseases of the central nervous system: Clinical features and imaging characteristics. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 10(12), 2227–2259. <https://doi.org/10.21037/qims-20-886>
- Meisadona, G., Soebroto, A. D., & Estiasari, R. (2015). Diagnosis dan tatalaksana meningitis bakterialis. *CDK-224*, 42(1), 15–19. <https://media.neliti.com/media/publication-s/400571-diagnosis-dan-tatalaksana-meningitis-bak-97140094.pdf>
- Meshref, M., Nouredin, A. Z., Elshanbary, A. A., AbdelQadir, Y. H., Zaazouee, M. S., Ragab, K. M., Ahmed, E. M. S., & Swed, S. (2022). Subdural empyema due to mixed infections successfully treated medically: A case report with review of the literature. *Clinical Case Reports*, 10(7), e6049. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6049>
- Nath, A., & Billieux, B. J. (2024). Challenges in diagnosis of central nervous system infections. *Thieme*, 82(1), 1–9. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779027>
- Oesi, F., & Nizami, N. H. (2023). *Asuhan keperawatan pada pasien anak dengan meningitis*. *JIM FKep*, 7(2), 62–69. <https://jim.usk.ac.id/FKep/article/download/23758/11888>
- Qu, C., Chen, Y., Ouyang, Y., Huang, W., Liu, F., Yan, L., Lu, R., Zeng, Y., & Liu, Z. (2022). Metagenomics next-generation sequencing for the diagnosis of central nervous system infection: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 13, 989280.

- <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.989280>
- Ratnasari, I., Nur, F. T., & Riza, M. (2021). Rasio Neutrofil Limfosit untuk Membedakan Meningitis Bakterial dan Viral pada Anak. *Sari Pediatri*, 23(4), 222-227. <https://doi.org/10.14238/sp23.4.2021.222-7>
- Ray, K., Chu, J., & Durrani, M. I. (2022). Subdural empyema secondary to severe paranasal sinusitis. *Cureus*, 14(10), e31024. <https://doi.org/10.7759/cureus.31024>
- Roos, K. L., & Tyler, K. L. (2017). *Harrison's neurology in clinical medicine* (3rd ed.). McGraw-Hill Education. <https://neurologie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/HARRISON.pdf>
- Said, S., & Kang, M. (2025). Viral encephalitis. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470162/>
- Thurnher, M. M., & Sundgren, P. C. (2020). *Intracranial infection and inflammation*. In J. Hodler, R. A. Kubik-Huch, & G. K. von Schulthess (Eds.), *Diseases of the brain, head and neck, spine 2020–2023: Diagnostic imaging* (Chap. 6). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38490-6_6
- Vinca, O. D., Kestriani, N. D., & Budipratama, D. (2020). Plasmafairesis pada pasien status epileptikus akibat ensefalitis anti-NMDAR di unit perawatan intensif. *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 8(1), 56–66. <https://doi.org/10.15851/jap.v8n1.1978>
- Yoon, J., Redmond, M., & O'Bryan, C. M. (2020). Intracranial subdural empyema: A mini review. *Journal of Infectiology*, 1(3), 1–5. <https://doi.org/10.29245/2689-9981/2019/1.1149>