

Feritin Cairan Serebrospinal sebagai Biomarker untuk Membedakan Meningitis Bakterialis dan Meningitis Tuberkulosis pada Anak

Fitria Nuraeni, Dzulfikar DLH, Purboyo Solek

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Latar belakang. Meningitis adalah salah satu penyakit yang memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas tinggi. Setiap jenis meningitis memiliki karakteristik masing-masing, tetapi gejala dan tanda klinis serta temuan laboratorium sering tumpang tindih. Feritin sebagai penanda biologis potensial yang diduga dapat membedakan antara meningitis bakterialis dan tuberkulosis untuk pemberian antibiotik secara cepat dan tepat.

Tujuan. Membedakan kadar feritin cairan serebrospinal (CSS) antara meningitis bakterialis dan meningitis tuberkulosis pada anak.

Metode. Penelitian komparatif potong lintang di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada Maret 2019. Bahan penelitian menggunakan CSS bahan biologis tersimpan anak usia 1 bulan–18 tahun yang masing-masing telah didiagnosis meningitis bakterialis dan tuberkulosis. Kadar feritin CSS diperiksa menggunakan metode *two-site sandwich immunoassay*. Data dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney*, tingkat kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Hasil. Di antara 46 bahan penelitian, 24 laki-laki, median usia 7 tahun (1 bulan–17 tahun). Dari data karakteristik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Terdapat perbedaan bermakna kadar feritin CSS meningitis bakterialis dan tuberkulosis ($p < 0,001$). Median kadar feritin CSS pada kelompok meningitis bakterialis 4,18 ng/mL (1,30–24,26), lebih rendah dibandingkan pada kelompok tuberkulosis sebesar 15,47 ng/mL dengan rentang (1,60–1.069,96).

Kesimpulan. Terdapat perbedaan bermakna kadar feritin CSS antara kelompok meningitis bakterialis dan meningitis tuberkulosis pada anak. **Sari Pediatri** 2019;21(4):246-52

Kata kunci: meningitis bakterialis, meningitis tuberkulosis, feritin, anak

Cerebrospinal Fluid Ferritin as Biomarker to Differentiate Bacterial and Tuberculous Meningitis in Children

Fitria Nuraeni, Dzulfikar DLH, Purboyo Solek

Departement of Child Health, Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia

Background. Meningitis is a disease has high mortality and morbidity in children. Each type of meningitis has its own characteristics, clinical signs, symptoms, and laboratory findings often overlap. Ferritin as a potential biomarker is thought to be able to distinguish between bacterial and tuberculous meningitis to administer antibiotics quickly and precisely.

Objective. To differentiate cerebrospinal fluid (CSF) ferritin between bacterial and tuberculous meningitis in children.

Method. In March 2019, cross-sectional study was done at Dr. Hasan Sadikin Bandung General Hospital. The study material used stored biological material CSF in 1 month–18 years old children who were diagnosed with bacterial and tuberculous meningitis. We examined it with two-site sandwich immunoassay method. The Mann-Whitney test was used to analyze subjects, significance value of $p < 0.05$.

Results. Among the 46 study materials, there were 24 boys, with a median age of 7 years (1 month–17 years). From the characteristic data there were no significant differences. Median CSF ferritin levels in the bacterial meningitis group of 4.18 (1.30–24.26), were lower than in the tuberculous meningitis group of 15.47 with a range of (1.60–1,069.96) ($p < 0.001$).

Conclusion. There were significant difference in CSF ferritin levels between groups of bacterial meningitis and tuberculous meningitis in children. **Sari Pediatri** 2019;21(4):246-52

Keywords: bacterial meningitis, tuberculous meningitis, ferritin, children

Alamat korespondensi: Fitria Nuraeni. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNPAD Gedung Kenanga Lantai 3, Jl. Pasteur No.38, Bandung 40163. Email: fitrianuraeni24@gmail.com

Meningitis pada anak dapat disebabkan oleh bakteri (*Mycobacterium tuberculosis* (M. TBC) atau non-M. TBC), virus, jamur, atau parasit.¹⁻³ Setiap jenis meningitis memiliki karakteristik masing-masing, tetapi gejala dan tanda klinis serta temuan laboratorium sering tumpang tindih.⁴ Pemberian antibiotik yang cepat dan tepat pada pasien meningitis bakterialis dan tuberkulosis diperlukan untuk mengurangi gangguan neurologis dan komorbid lain yang berat.⁵⁻⁶ Luaran pasien meningitis bakterialis tergantung pada seberapa cepat pasien mulai mendapatkan antibiotik yang tepat.⁷

Baku emas untuk mendiagnosis meningitis bakteri adalah dengan menemukan bakteri pada hasil kultur cairan serebrospinal (CSS) yang membutuhkan waktu paling cepat 48-72 jam.⁵ Di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Hasan Sadikin hasil kultur bakteri membutuhkan waktu 5-7 hari. Kultur M.TBC umumnya membutuhkan waktu 6-8 minggu.^{8,9} Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa hanya 27,7% yang menunjukkan hasil kultur positif pada CSS pasien meningitis bakterialis.¹⁰ Keunggulan pemeriksaan kadar feritin CSS adalah bahwa feritin merupakan salah satu penanda biologis potensial dapat dilakukan dengan mudah, cepat, tersedia, serta memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendiagnosis meningitis bakterialis.⁷

Feritin CSS berperan penting dalam meningitis bakteri karena banyak bakteri penyebab meningitis memerlukan zat besi sebagai kofaktor.^{5,11} Mekanisme lain yang memengaruhi kadar feritin CSS adalah peradangan yang lebih sering terjadi pada meningitis bakterialis.^{5,12} Penanda inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan INF- γ dapat meningkatkan konsentrasi feritin baik dalam CSS maupun darah.^{5,7,13} Sebuah penelitian mengemukakan bahwa peningkatan kadar feritin CSS dapat membantu mendiagnosis meningitis bakterialis *partially treated* yang memiliki hasil kultur CSS negatif karena telah mendapatkan antibiotik sebelumnya.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar feritin CSS antara meningitis TBC dan meningitis bakterialis. Kedua meningitis tersebut penting untuk dibedakan terkait tatalaksana yang diberikan, mengurangi risiko paparan antibiotik yang tidak tepat, menurunkan resistensi antibiotik, dan infeksi nosokomial.^{5,15} Penelitian ini merupakan bagian dari sebuah penelitian yang sedang berlangsung tentang "Identifikasi Etiologi Infeksi Sistem Saraf Pusat pada Anak dalam Rangka Pengembangan Sistem

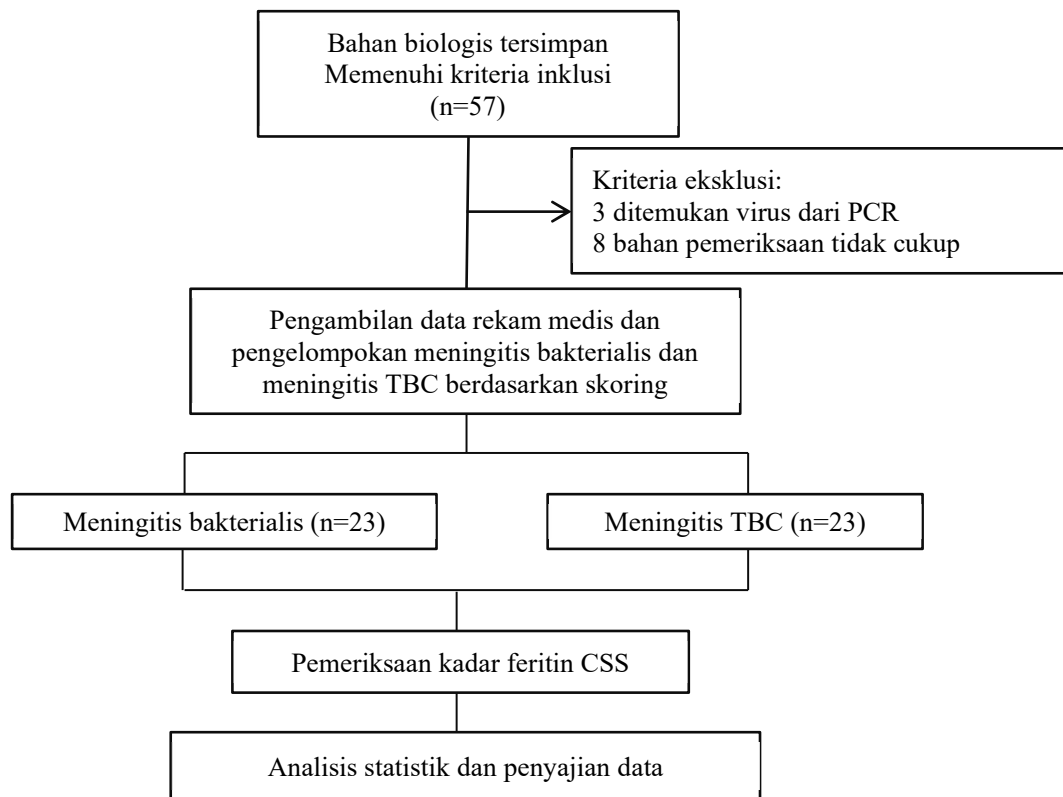
Rujukan antara Rumah Sakit dan Laboratorium Rujukan". Sejangka pencarian peneliti, penelitian yang membandingkan perbedaan kadar feritin antara meningitis bakterialis dan meningitis TBC belum pernah dilakukan.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian komparatif dengan rancangan potong lintang. Penelitian dilakukan di Bandung pada bulan Maret 2019. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik RSUP DR. Hasan Sadikin serta izin penelitian dari Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP DR. Hasan Sadikin. Persetujuan untuk pemeriksaan pada bahan penelitian telah dilakukan sebelum pengambilan sampel. Bahan penelitian menggunakan bahan biologis tersimpan (BBT) dari anak usia 1-18 tahun yang telah didiagnosis meningitis. Kriteria eksklusi adalah anak yang terdiagnosis meningitis virus dari penelitian induk melalui pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) atau jumlah bahan pemeriksaan CSS tidak cukup untuk diperiksa kadar feritin. Peneliti mencari data karakteristik BBT melalui rekam medis. Bahan penelitian dikelompokkan menjadi kelompok meningitis bakterialis dan meningitis tuberkulosis menggunakan pendekatan diagnosis *Bacterial Meningitis Score* (BMC) dan Skor Marais.^{16,17}

Parameter yang akan dinilai adalah kadar feritin cairan serebrospinal pada 2 kelompok pasien yang didiagnosis meningitis bakterialis dan meningitis TBC. Bahan penelitian disimpan di laboratorium patologi klinik RSUP Dr. Hasan Sadikin pada suhu -80°C. Pemeriksaan kadar feritin CSS menggunakan metode *two-site sandwich immunoassay*. Alat tes yang digunakan untuk memeriksa kadar feritin CSS adalah ADIVA *Centaur immunoassay system*, SIEMENS. Kadar feritin normal di dalam CSS 2-4,6 ng/mL.¹⁸

Besar sampel penelitian dihitung menggunakan nilai rerata tiap kelompok berdasarkan penelitian terdahulu. Nilai rerata kadar feritin CSS pada kelompok meningitis TBC menggunakan rerata dari pemeriksaan 5 sampel CSS meningitis TBC yang didiagnosis dengan skor Marais sebagai penelitian pendahuluan. Berdasarkan perhitungan tersebut didapatkan jumlah sampel minimal 46 sampel. Penyajian karakteristik dasar untuk data numerik akan diuji normalitas data



Gambar 1. Alur penelitian

menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Analisis data dalam penelitian ini menggunakan uji *Chi-square* dan *Mann-whitney*. Uji dikatakan bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil

Terdapat 57 bahan biologis tersimpan, 11 sampel yang tidak diikutsertakan karena 3 hasil ditemukan *Cytomegalovirus* dan DENV-1 pada pemeriksaan PCR, 8 sampel jumlah tidak cukup untuk diperiksa kadar feritin. Dari 46 bahan pemeriksaan yang diikutsertakan, terdiri atas 23 meningitis bakterialis dan 23 tuberkulosis, dengan median usia 7 tahun dan 52,2% berjenis kelamin laki-laki. Tanda dan gejala yang paling banyak terjadi adalah demam 93,5%, penurunan kesadaran 91,3%, kejang 73,9%, kaku kuduk 56,5%, abnormalitas motorik 54,3%, muntah 23,9%, nyeri kepala 19,6%, paresis saraf otak 10,9%, dan penurunan berat badan 6% (Tabel 1).

Data analisis CSS yang diambil adalah kadar

glukosa CSS pada kelompok meningitis bakterialis dan tuberkulosis. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada hasil glukosa CSS pada meningitis bakterialis dengan nilai median 55 mg/dL (3–102) dan median pada meningitis TBC adalah 31 mg/dL (4–146) ($p = 0,103$).

Median kadar ferritin pada kelompok meningitis bakterialis sebesar 4,18 dengan rentang 1,30–24,26 ng/mL, lebih rendah dibandingkan pada kelompok TBC sebesar 15,47 dengan rentang 1,60–1.069,96 ng/mL. Secara uji statistik menggunakan uji *Mann-Whitney* nilai $p < 0,001$, artinya terdapat perbedaan yang bermakna kadar ferritin antara kelompok meningitis bakterialis dengan meningitis TBC (Tabel 2).

Perbedaan kadar feritin CSS antara meningitis bakterialis dan TBC ditunjukkan dalam Gambar 2. Kotak biru menunjukkan *inter quartile range* pada masing-masing kelompok, garis horizontal menunjukkan nilai median, dan garis vertikal menunjukkan rentang minimum dan maksimum kadar feritin pada masing-masing kelompok.

Tabel 1. Karakteristik umum pasien meningitis bakterialis dan TBC

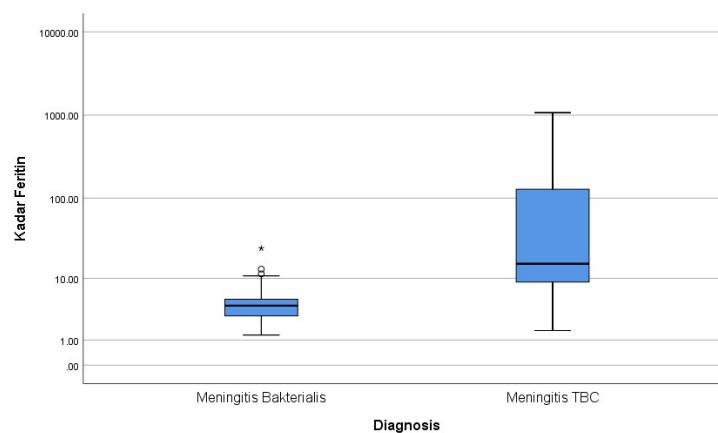
Variabel	Seluruh subjek n=46	Meningitis bakterialis n=23	Meningitis TBC n=23	Nilai p*)
Usia				
Median	7,0	5,8	7,5	0,641
Minimum	0,1	0,1	0,3	
Maksimum	17,0	16,1	17,0	
Jenis kelamin				
Laki-laki	24 (52,2)	12 (52,2)	12 (52,2)	0,616
Perempuan	22 (47,8)	11 (47,8)	11 (47,8)	
Tanda dan gejala				
Nyeri kepala	9 (19,6)	4 (17,4)	5 (21,7)	0,5
Demam	43 (93,5)	23 (100,0)	20 (87,0)	0,117
Muntah	11 (23,9)	2 (8,7)	9 (39,1)	0,018
Penurunan berat badan	6 (13,0)	1 (4,3)	5 (21,7)	0,093
Kejang	34 (73,9)	18 (78,3)	16 (69,6)	0,369
Kaku kuduk	26 (56,5)	12 (52,2)	14 (60,9)	0,383
Penurunan kesadaran	42 (91,3)	23 (100,0)	19 (82,6)	0,054
Paresis saraf otak	5 (10,9)	3 (13,0)	2 (8,7)	0,5
Abnormalitas motorik glukosa CSS (mg/dL)				
Median	49	55	31	0,103
Minimum	3	3	4	
Maksimum	146	102	146	

Keterangan: *) Uji *Chi-square*

Tabel 2. Hasil analisis kadar feritin cairan serebrospinal meningitis bakterialis dan TBC

Variabel	Kadar feritin (ng/mL) Median (Min – Maks)	Nilai p*)
Meningitis bakterialis	4,18 (1,30 – 24,26)	<0,001
Meningitis TBC	15,47 (1,60 – 1.069,96)	

Keterangan: *) Uji *Mann-Whitney*



Gambar 2. Perbedaan kadar feritin antara meningitis bakterialis dengan TBC

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan kasus meningitis 52,2% anak laki-laki, baik untuk kasus meningitis bakterialis maupun meningitis TBC. Penelitian mengenai etiologi infeksi sistem saraf pusat di Vietnam didapatkan rasio laki-laki dan perempuan pada kejadian meningitis adalah 1,92/1,00.¹⁹ Data karakteristik menunjukkan kedua kelompok adalah demam 93,5%, penurunan kesadaran 91,3%, kejang 73,9%, kaku kuduk 56,5%, abnormalitas motorik 54,3%, muntah 23,9%, nyeri kepala 19,6%, paresis saraf otak 10,9%, dan penurunan berat badan 6%. Berdasarkan data karakteristik tidak didapatkan variabel yang memiliki perbedaan bermakna. Hal tersebut menunjukkan bahwa sangat sulit untuk membedakan antara meningitis bakterialis dan meningitis TBC berdasarkan tanda dan gejala klinis.

Rasio glukosa CSS dan serum juga dapat digunakan untuk membedakan, tetapi sering luput untuk melakukan pemeriksaan glukosa serum. Pada penelitian ini pemeriksaan glukosa CSS juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara 2 kelompok.

Pada penelitian ini terdapat kultur positif 8/23 pasien dengan hasil *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus agalactinae*, *Pantoe agglomerans*, dan *Saphingomonas paucimobilis*. Pada penelitian di Vietnam,¹⁹ bakteri patogen sebagai etiologi tersering meningitis bakteri, antara lain, *influenza* tipe B, *pneumoniae*, *meningitides*, *Staphylococcus spp*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter spp*. Hal tersebut berbeda dengan beberapa penelitian di negara lain. Penelitian di Yunani²⁴ menunjukkan penyebab meningitis bakteri terbanyak *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza*, dan *Streptococcus pneumonia*. Penelitian di India²⁵ menunjukkan bahwa *S. Aureus* dan *Pseudomonas sp* merupakan bakteri patogen yang dominan untuk kasus meningitis nosokomial. Sistem biakan CSS yang digunakan pada penelitian ini menggunakan biakan BacT/ALERT untuk menemukan bakteri dalam CSS dan biakan *Lowenstein-Jensen* untuk menemukan *M. Tuberculosis*.

Baku emas untuk mendiagnosis meningitis bakterialis adalah ditemukan bakteri dalam hasil kultur CSS.⁵ Hasil pemeriksaan kultur bakteri membutuhkan waktu lama dan pada anak sering ditemukan negatif. Pada penelitian ini, kadar feritin CSS meningitis TBC lebih tinggi secara bermakna dari pada bakterialis. Sejalan dengan penelitian di Belgia²⁸ terdapat 16 kasus

meningitis bakterialis dan memiliki kadar feritin CSS yang meningkat. Rentang kadar feritin CSS 6,7-508 mikrogram/L. Terdapat 3 kasus meningitis TBC, 2 di antaranya memiliki kadar feritin yang sangat tinggi, yaitu 167 dan 508 mikrogram/L.

Pada penelitian sebelumnya, feritin telah diketahui sebagai biomarker yang potensial untuk mengetahui adanya infeksi bakteri.^{7,11,26} Pemeriksaan kadar mediator inflamasi dianggap sebagai alat penting untuk dapat membedakan etiologi meningitis tersebut dan diharapkan dapat memprediksi luaran yang dihasilkan.²⁷ Penyebab dari peningkatan kadar feritin tersebut karena peningkatan permeabilitas, sintesis feritin regional akibat kerusakan jaringan, dan pelepasan sel-sel inflamasi.^{7,11}

Tahun 2013 di Iran dilakukan penelitian untuk membedakan meningitis bakterialis dan meningitis virus pada anak dilihat dari kadar feritin CSS. Pada penelitian tersebut dikemukakan bahwa rata-rata terdapat peningkatan kadar feritin CSS 10 kali lipat pada meningitis bakterialis dibandingkan dengan meningitis virus.²⁶

Peningkatan kadar feritin CSS meningitis TBC lebih tinggi dibandingkan meningitis bakteri hal tersebut diduga karena proses regulasi besi dalam makrofag yang terinfeksi. *Mycobacterium tuberculosis* dalam makrofag berada di dalam fagosom, mencegah fusi antara fagosom dan lisosom dengan mekanisme yang belum jelas. Lingkungan di dalam fagosom yang terdapat *Mycobacterium tuberculosis* rendah besi sehingga membutuhkan besi dalam fagosom. Regulasi tersebut mengakibatkan peningkatan jumlah besi di dalam makrofag yang dapat tersimpan sebagai feritin.²⁹

Keterbatasan penelitian ini adalah kesulitan untuk menemukan hasil kultur etiologi yang positif baik untuk meningitis TBC maupun meningitis bakterialis. Pada penelitian ini tidak dapat menentukan nilai potong untuk meningitis TBC dan meningitis tuberkulosis. Oleh karena itu, saran untuk penelitian berikutnya adalah penelitian dengan jumlah sampel yang besar untuk mendapatkan nilai potong kadar feritin dalam CSS dan hasil bakteriologi positif.

Kesimpulan

Feritin CSS merupakan salah satu biomarker potensial untuk membedakan meningitis TBC dan meningitis

bakterialis. Kadar feritin CSS pada meningitis TBC lebih tinggi dari pada meningitis bakterialis. Hasil tersebut diharapkan dapat menjadikan referensi sebagai salah satu pendekatan untuk membedakan jenis meningitis.

Daftar pustaka

1. Lukšić I, Mulić R, Falconer R, Orban M, Sidhu S, Rudan I. Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children: assessment of the evidence. *Croat Med J* 2013;54:510-8.
2. Liu L, Johnson H, Cousens S, dkk. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-61.
3. Riddell J, Shuman EK. Epidemiology of central nervous system infection. *Neuroimag Clin N Am* 2012;22:543-56.
4. Mann K, Jackson MA. Meningitis. *Pediatrics Rev* 2008;29:417-30.
5. Jebamalar AA, Prabhat, Balakrishnapillai AK, dkk. Cerebrospinal fluid ferritin and albumin index: potential candidates for scoring system to differentiate between bacterial and viral meningitis in children. *Biomarkers* 2016:1-5.
6. Cherian A, Thomas S. Central nervous system tuberculosis. *Afr Health Sci* 2011;11:116-27.
7. Kim YO, Kang JS, Youm MH, Woo YJ. Diagnostic capability of CSF ferritin in children with meningitis. *Pediatr Neurol* 2003;28:271-6.
8. Ghodbane R, Raoult D, Drancour M. Dramatic reduction of culture time of mycobacterium tuberculosis. *Sci Rep* 2014;4:1-4.
9. Pfyffer GE, Wittwer F. Incubation time of mycobacterial cultures: how long is long enough to issue a final negative report to the clinician? *J Clin Microbiol* 2012;50:4188-9.
10. Alam A. Kejadian meningitis bakterial pada anak usia 6–18 bulan yang menderitanya demam pertama. *Sari Pediatri* 2011;14:293-8.
11. Rahmati MB, Moaydi A, Houshmandi MM, Paktinat M, Hossaini S. The comparisons of ferritin level in csf of children with bacterial and viral meningitis. *Asian J Med Pharm Res* 2013;3:28-31.
12. Irace C, Scorziello A, Maffettone C, dkk. Divergent modulation of iron regulatory proteins and ferritin biosynthesis by hypoxia/reoxygenation in neurons and glial cells. *J Neurochem* 2005;95:1321-31.
13. Sharma S, Dabla PK. Evaluation of CSF ferritin as an early marker for differentiating meningitis in pediatric patients. *Bali Med J* 2014;3:65-8.
14. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, dkk. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *CID* 2004;39:1267-84.
15. Nataprawira HM, Hannah RA, Kartika HH. Hospitalized pediatric antituberculosis drug induced hepatotoxicity: Experience of an Indonesian referral hospital. *Asian Pac J Trop Dis* 2017;7:276-9.
16. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, dkk. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet* 2010;10:803-12.
17. Wang T, Feng G-D, Pang Y, dkk. Sub-optimal specificity of modified ziehl-neelsen staining for quick identification of tuberculous meningitis. *Front Microbiol* 2016;7:1-8.
18. Petzold A, Worthington V, Appleby I, Kerr M, Kitchen N, Smith M. Cerebrospinal fluid ferritin levels, a sensitive diagnostic test in delayed presenting subarachnoid haemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:489-93.
19. Trung NHD, Phoung TLT, Wolbers M, dkk. Aetiologies of central nervous system infection in Viet nam: a prospective provincial hospital-based descriptive surveillance study. *PLoS One* 2012;7:1-15.
20. Anjum N, Noureen N, Iqbal I. Clinical presentations and outcomes of the children with tuberculous meningitis: an experience at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc* 2018;68:10-5.
21. Driel JJv, Bekker V, Spanjaard L, Ende Avd, Kuijpers TW. Epidemiologic and microbiologic characteristics of recurrent bacterial and fungal meningitis in the Netherlands, 1988-2005. *Clin Infect Dis* 2008;47:e42-e51.
22. Berkley JA, Versteeg AC, Mwangi I, dkk. Indicators of acute bacterial meningitis in children at a rural kenyan district hospital. *Pediatrics* 2004;114:713-19.
23. Arydina, Herini ES, Triono A. Bacterial meningeal score (BMS) sebagai indikator diagnosis meningitis bakterialis di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Sari Pediatri* 2014;15:274-80.
24. Karanika M, Vasilopoulou VA, Katsioulis AT, Papasteurgiou P, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Diagnostic clinical and laboratory findings in response to predetermining bacterial pathogen: Data from the meningitis registry. *PLoS ONE* 2009;4:1-12.
25. Khan F, Rizvi M, Fatima N, Shukla I, malik A, Khatoon R. Bacterial meningitis in North India: Trends over a period of eight years. *Neurol Asia* 2011;16:47-56.
26. Rezaei M, Mamishi S, Mahmoudi S, dkk. Cerebrospinal fluid ferritin in children with viral and bacterial meningitis. *Br J Biomed Sci* 2013;70:101-3.
27. Shokrollahi MR, Shabanzadeh K, Noorbakhsh S, Tabatabaei A, Movahedi Z, Shamshiri AR. Diagnostic value of CRP,

- procalcitonin, and ferritin levels in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2018;18:58-62.
28. Sindic CJM, Collet-Cassart D, Cambiaso TCL, Masson TPL, Laterre EC. The clinical relevance of ferritin concentration in the cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:329-33.
29. Boelaert JR, Vandecasteele SJ, Appelberg R, Gordeuk VR. The effect of the host's iron status on tuberculosis. *JID* 2007;195:1745-53.