

HASIL LUARAN KLINIS TERHADAP TATALAKSANA MENINGITIS TUBERKULOSIS DI ASIA

Putu Ardy Hartadi¹, I Gusti Ngurah Ketut Budiarsa², A. A. A. Meidiary², Ida Ayu Sri Wijayanti²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali

²Departemen/SMF Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Bali

e-mail: hartadi.putuardy@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Meningitis Tuberkulosis adalah manifestasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang paling berbahaya dan merupakan keadaan kegawatdaruratan medis. Sebagian besar pasien biasanya akan mengalami defisit neurologis sehingga dengan tatalaksana yang tepat dapat meminimalkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan Meningitis Tuberkulosis. Adapun tujuan dari *systematic review* ini adalah untuk mengetahui hasil luaran klinis terhadap tatalaksana Meningitis Tuberkulosis di Asia. **Metode:** Metode penulisan dalam artikel ini adalah *systematic review*, dimana literatur yang digunakan adalah studi yang tervalidasi selama bulan Januari 2015 sampai Oktober 2020, pencarian literatur dalam *systematic review* ini menggunakan tiga *database* yaitu *Pubmed*, *Science Direct*, dan *ProQuest*. Pencarian artikel atau jurnal menggunakan kata kunci: "Tuberculous Meningitis" and "Treatment" and "Clinical Outcome". Sebanyak 1.143 artikel yang sesuai selanjutnya dilakukan eksklusi dari judul, abstrak, populasi, intervensi, dan outcome, sehingga diperoleh 12 artikel studi yang memenuhi kriteria. Selanjutnya dilakukan penilaian kualitas metodologi dari setiap artikel menggunakan *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal*. **Hasil:** Penatalaksanaan dari Meningitis Tuberkulosis harus mencakup pendekatan secara holistik yang menghubungkan pemberian regimen terapi pada fase intensif, fase lanjutan, dan pemberian kortikosteroid. Studi berbasis bukti menunjukkan bahwa pemberian regimen HRZE/S minimal selama 6 bulan dilaporkan efektif sebagai terapi Meningitis Tuberkulosis. Pasien remaja dan dewasa dengan Meningitis Tuberkulosis memiliki prognosis atau hasil luaran klinis yang buruk. Selain itu, hasil pengumpulan data dari beberapa studi menunjukkan bahwa hasil pengobatan berhubungan dengan nilai BMRC dan koinfeksi HIV. **Kesimpulan:** Berdasarkan dari studi ini bahwa jenis pemberian terapi anti tuberkulosis menunjukkan penurunan angka mortalitas minimal selama 6 bulan.

Kata kunci: Meningitis Tuberkulosis, Tatalaksana, Hasil Luaran Klinis.

ABSTRACT

Background: Tuberculous Meningitis is the most dangerous manifestation of *Mycobacterium tuberculosis* infection and is a medical emergency. Most patients will usually experience a neurological deficit that proper management can minimize morbidity and mortality in patients with Tuberculous Meningitis. The purpose of this *systematic review* is to determine the clinical outcome of the management of Tuberculous Meningitis in Asia. **Method:** The method of writing in this article is a *systematic review*, where the literature used is a validated study from January 2015 to October 2020, the literature search in this *systematic review* uses three databases, namely *Pubmed*, *Science Direct*, and *ProQuest*. Search for articles or journals using keywords: "Tuberculous Meningitis" and "Treatment" and "Clinical Outcome". Over 1,143 suitable articles were excluded from titles, abstracts, population, interventions, and outcomes, in order to obtain 12 study articles that met the criteria. Furthermore, an assessment of the methodological quality of each article was carried out using *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal*. **Result:** The management of Tuberculous Meningitis must include a holistic approach that links the administration of therapy regimens to the intensive phase, the follow-up phase, and the administration of corticosteroids. Evidence-based studies show that administering the HRZE / S regimen for at least 6 months is reported to be effective in treating tuberculous meningitis. Adolescent and adult patients with Tuberculous Meningitis have a poor prognosis or clinical outcome. In addition, data collected from several studies indicate that treatment outcome is associated with BMRC values and HIV coinfection. **Conclusion:** Based on this study, the type of anti-tuberculosis therapy showed a reduction in the mortality rate for at least 6 months.

Keywords: Tuberculous Meningitis, Treatment, and Clinical Outcome.

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan utama global dengan tingkat mortalitas dan

morbiditas yang tinggi, dimana diperkirakan sekitar 2 – 3 juta individu terinfeksi bakteri meningitis dimana sekitar

5%-15% memiliki kemungkinan untuk menjadi penyakit TB aktif. Menurut perkiraan oleh WHO, terdapat sekitar 8,8 juta kasus Tuberkulosis baru setiap tahun sampai 2010, dimana 1,45 juta orang meninggal¹. Tuberkulosis merupakan suatu penyakit yang diakibatkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* melalui droplet– droplet yang dikeluarkan dan bertebaran di udara yang dapat mengakibatkan infeksi dan dapat menyerang bagian tubuh mana saja umumnya paru– paru².

Meningitis Tuberkulosis (MTB) adalah manifestasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang paling berbahaya dan merupakan keadaan kegawatdaruratan medis. Pasien dengan infeksi MTB dan dapat bertahan, cenderung akan mengalami defisit neurologi ataupun sekuel permanen. Diagnosis MTB sering terlambat atau tidak tepat karena manifestasi klinis dari pasien MTB bervariasi mulai dari sindrom meningitis akut yang cepat hingga demensia progresif. Mendeteksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* dari cairan serebrospinalis masih menjadi tantangan karena angka sensitivitas yang rendah. Kesulitan diagnosis bersifat bakteriologis karena sifat pausibasiler serta proses pengambilan spesimen yang sulit dan invasif.³

Pengobatan anti-Tuberkulosis sebelum timbulnya koma adalah faktor terkuat untuk bertahan hidup dari Meningitis Tuberkulosis atau MTB. Kombinasi, dosis, frekuensi, dan durasi terbaik dari obat anti-tuberkulosis untuk Meningitis Tuberkulosis belum ditentukan. *World Health Organization* merekomendasikan regimen yang sama dengan penanganan Tuberkulosis paru yaitu rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol selama dua bulan diikuti oleh rifampisin dan isoniazid selama sepuluh bulan. Anak-anak umumnya memerlukan dosis yang lebih tinggi daripada orang dewasa untuk mencapai efek yang serupa⁴.

Berdasarkan uraian diatas diperlukan adanya rangkuman menyeluruh mengenai hasil luaran klinis terhadap tatalaksana meningitis tuberkulosis, sehingga tujuan dari systematic review ini adalah untuk mengetahui hasil luaran klinis terhadap tatalaksana meningitis tuberkulosis di Asia.

2. METODE

Metode penulisan dalam artikel ini adalah *systematic review*, dimana literatur yang digunakan adalah

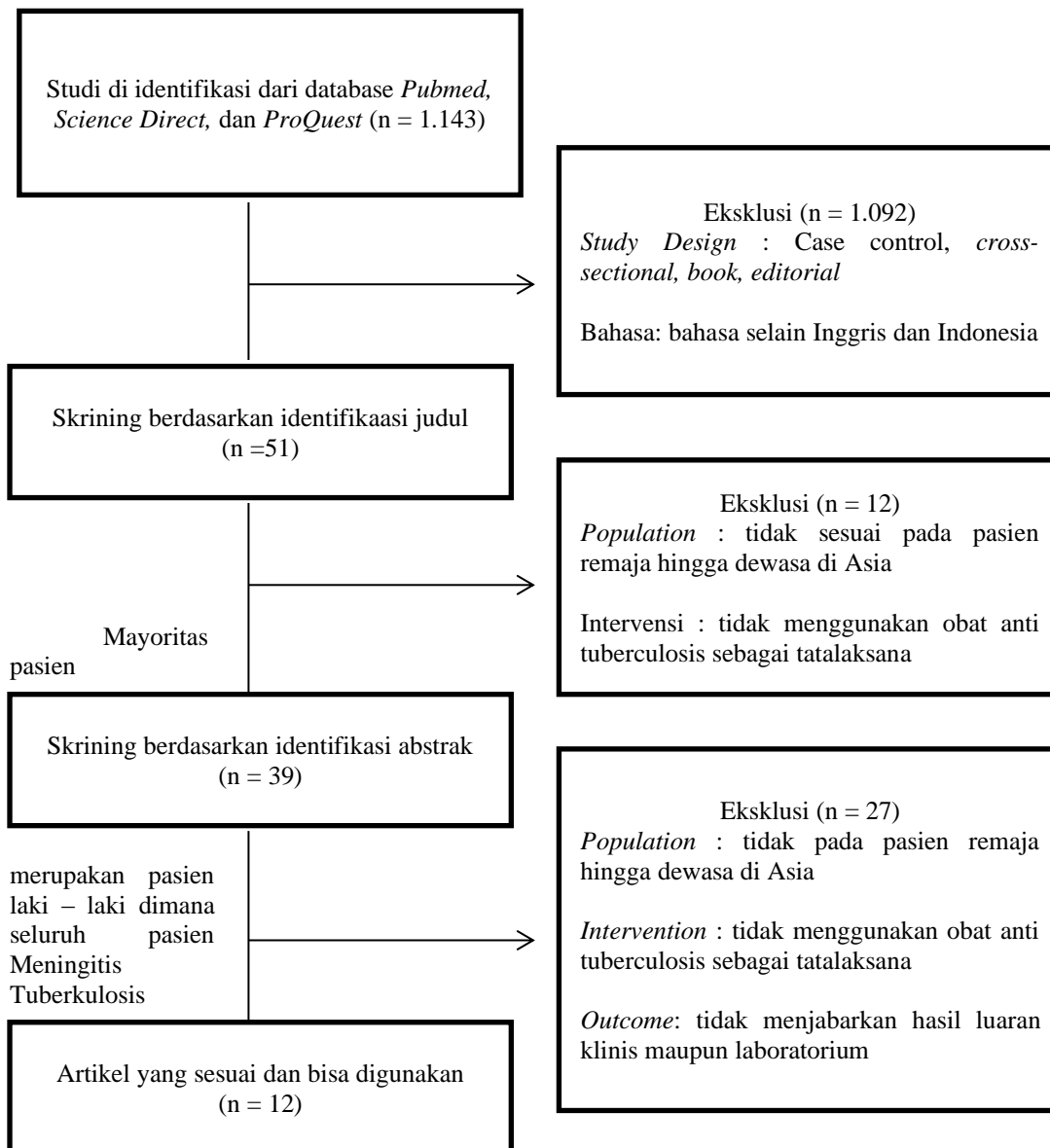
studi yang tervalidasi selama bulan Januari 2015 sampai Oktober 2020, pencarian literatur dalam *systematic review* ini menggunakan tiga *database* yaitu *Pubmed*, *Science Direct*, dan *ProQuest*. Pencarian artikel atau jurnal menggunakan kata kunci: “*Tuberculous Meningitis*” and “*Treatment*” and “*Clinical Outcome*”. Hasil pencarian awal menghasilkan 1.143 artikel yang sesuai. Selanjutnya dilakukan eksklusi dari judul, abstrak, populasi, intervensi, dan outcome. Setelah menentukan kriteria eksklusi dan eksklusi maka diperoleh 12 artikel studi yang memenuhi kriteria (gambar 1). Dari 12 artikel tersebut selanjutnya dinilai menggunakan checklist *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal* untuk menentukan kualitas metodologi dari studi yang didapatkan. Hasil *critical appraisal* yang memenuhi syarat dengan skor penelitian setidaknya mencapai 50% dan memenuhi kriteria dengan titik *cut-off* yang telah disepakati oleh peneliti. Sintesa hasil yang digunakan dengan metode deskriptif yang menggambarkan dan menjelaskan melalui narasi mengenai hasil penelitian yang dijelaskan.

3. HASIL

Berdasarkan dari 1.143 artikel, dipilih yang berfokus pada studi mengenai jenis desain randomized control trial dan studi cohort, tatalaksana yang digunakan, analisis data, lokasi penerapan intervensi, hasil penerapan intervensi, dan dampak terhadap luaran klinis oleh subjek penelitian.

4. KARAKTERISTIK STUDI

Karakteristik dari 12 artikel studi (tabel 3.1) yang terdiri dari 5 artikel *prospective cohort*, 4 artikel *retrospective cohort*, dan 3 artikel *randonmised control trial* yang diambil dari periode tahun 2015 sampai dengan tahun 2020. Populasi dalam studi dari artikel yang digunakan dalam *systematic review* ini merupakan populasi yang berasal dari 4 negara. Artikel studi yang termasuk dalam *systematic review* di ulasan ini sebanyak 6 penelitian dilakukan di India yaitu pada universitas, lembaga penelitian dan rumah sakit yang ada di India, sebanyak 3 studi dilakukan di Cina dan rumah sakit yang ada di Cina, penelitian dan studi juga dilakukan di Indonesia dan Malaysia.



Gambar 1. Diagram Flow Pencarian Literatur Hasil Luaran Klinis Terhadap Tatalaksana Meningitis Tuberkulosis pada Pasien Remaja Hingga Dewasa di Asia

menerima pengobatan anti-tuberkulosis berupa kombinasi isoniazid, rifampicin, pirazinamid, ethambutol, dan streptomycin. Kemudian, hampir seluruh pasien Meningitis Tuberkulosis menerima terapi pengobatan kortikosteroid dan menerima perlakuan berupa *follow-up* paling tidak selama 6 bulan atau lebih. Karakteristik populasi dirangkun dalam tabel 3.1.

INTERVENSI TERAPI

Penatalaksanaan dari meningitis tuberkulosis harus mencakup pendekatan secara holistik yang menghubungkan pemberian regimen terapi pada fase intensif selama minimal 6 bulan dan dilanjutkan dengan fase lanjutan selama minimal antara 6 sampai 12 bulan disertai dengan pemberian kortikosteroid.

Studi berbasis bukti menunjukkan bahwa pemberian regimen rifampicin, isoniazid, pirazinamid, etambutol atau streptomycin (HRZE/S) minimal selama 6 bulan dilaporkan efektif sebagai terapi meningitis tuberkulosis. Selain itu, beberapa studi sebelumnya menunjukkan terjadi peningkatan perbaikan kondisi klinis pasien^{5,6}. Studi menunjukkan adanya sekuel pada pasien setelah menjalani masa intensif di rumah sakit

Tabel 1 Karakteristik dari Studi yang Digunakan

Studi	Tipe Studi	Lokasi	Tahun Penelitian	Jumlah Pasien	Fase Intensif		Fase Lanjutan		Penggunaan Kortikosteroid	Follow Up (Bulan)	Karakteristik Pasien			
					Pengobatan	Durasi (Bulan)	Pengobatan	Durasi (Bulan)			usia	Perempuan	Lost-to-follow-up	HIV
Brake et al (2015)	Randomised Control Trial	Indonesia	2013 - 2015	60	HRZE	6	HR	12	semua	≥ 6	16-49	5	NR	12
Jha et al (2015)	Prospective cohort	India	2012 - 2014	118	HRZS	2	HR	7	semua	≥ 6	≥ 14	51	NR	0
Misra et al (2015)	Retrospective Cohort	India	2010 - 2014	74	HRZE	6	HR	7	semua	NR ≥ 18	≥ 14	28	NR	NR
Kalita et al (2016)	Randomised Control Trial	India	2013 - 2015	57	HRZE	6	HR	12	semua	6	37.36 ± 20.6	13	NR	NR
Tai et al (2016)	Prospective Cohort	Malaysia	2009 - 2014	41	HRZE	2	HR	10 bulan 16 hari	sebagian	NR (12-18)	35 ± 13.7	19	NR	0
Yunivita et al (2016)	Randomised Control Trial	Indonesia	2014 - 2015	30	HRZE	6	NR	NR	semua	6	18 - 81	12	NR	6
Kalita et al (2017)	Prospective Cohort	India	2015 - 2016	26	HRZE	6	HR	12	semua	6	11 - 75	14	NR	NR
Li et al (2017)	Retrospective Cohort	China	2012 - 2015	154	HRZE	8	HR	6 bulan 12 hari	semua	≥ 8	16 - 82	69	14	NR
Bansod et al (2018)	Prospective Cohort	India	2015 - 2017	107	HRZS	2	HR	7	semua	6	12 - 58	54	NR	5
Huo et al (2018)	Retrospective Cohort	China	2011 - 2013	180	HRZE	NR	NR	NR	semua	NR (≥ 6)	18 - 50	71	NR	NR
Misra et al (2018)	Prospective Cohort	India	2014 - 2017	79	HRZE	6	HR	12	semua	6	12 - 62	43	NR	0
Song et al (2020)	Retrospective Cohort	China	2012 - 2018	223	HRZE	2	HR	10	semua	12	16 - 82	99	29	NR

Keterangan: HIV human immunodeficiency virus, H isoniazid, R rifampicin, Z pirazinamid, E etambutol, S streptomycin, NR not reported

Tabel 2 Frekuensi Gejala dan Temuan Diagnostik

Karakteristik	Jumlah Studi	Jumlah Pasien dengan Karakteristik	Jumlah Pasien yang di Periksa
Perempuan	12	500	1.149
Riwayat Kontak Tb	1	41	180
<i>Lost-to-follow-up</i>	2	43	377
Positif HIV	3	23	197
BMRC Stage			
Stage I	10	322	909
Stage II	10	429	909
Stage II	10	197	909
Diagnosis			
Possible	10	243	909
Probable	10	423	909
Definite	10	268	909
Gejala			
Demam	11	1.003	1.089
Sakit Kepala	12	752	866
Kejang	8	256	822
Muntah	8	400	612
Penurunan Berat Badan	3	47	221
Temuan Radiologi			
<i>Abnormal Chest</i>	6	548	565
<i>Basilar enhancement</i>	1	2	26
Hidrosefalus	9	358	879
Infark	8	157	729
Tuberkuloma	10	311	1.001
Diagnostic Testing			
Positif Kultur dan PCR	9	406	909
Outcome			
Jumlah Kematian	7	193	716
<i>Sequel</i>	9	235	879
Perbaikan Klinis	9	565	985

(Singkatan: HIV *Human Immunodeficiency Virus*, BMRC *the British Medical Research Council*, PCR *Polymerase Chain Reaction*)

Angka mortalitas ditunjukkan oleh pasien meningitis tuberkulosis yang memperoleh terapi fase intensif dan fase lanjutan yang sesuai, hal ini disebabkan oleh efek samping obat dan kondisi klinis pasien yang cenderung memburuk. Berdasarkan dua studi menunjukkan angka mortalitas yang dominan. Selain itu faktor infeksi HIV juga memegang peranan penting terhadap hasil luaran klinis pasien. Berdasarkan dari beberapa studi sebelumnya menunjukkan adanya penurunan kualitas hidup pasien meningitis tuberkulosis.

6. PEMBAHASAN

Sistematik review ini menunjukkan bahwa hasil pengobatan untuk pasien remaja dan dewasa dengan

Meningitis Tuberkulosis memiliki prognosis atau hasil luaran klinis yang buruk. Selain itu, hasil pengumpulan data dari beberapa studi menunjukkan bahwa hasil pengobatan berhubungan dengan nilai BMRC dan koinfeksi HIV.

Pada pasien-pasien Meningitis Muberkulosis dengan HIV positif memiliki mortalitas yang lebih tinggi. Menurut WHO, 9,2% kasus tuberkulosis baru adalah HIV positif (0,92 juta) dan 0,3 juta kematian yang dikaitkan dengan koinfeksi pada tahun 2017. Dalam sistematik review ini ditemukan bahwa kurang lebih 23 pasien dengan Meningitis Tuberkulosis adalah HIV positif. Data menyebutkan bahwa tuberkulosis koinfeksi dengan HIV memiliki hasil pengobatan yang cenderung buruk dan berakibat pada kematian¹⁷.

Diagnosis dini Meningitis Tuberkulosis merupakan tantangan besar untuk pengobatan dini karena ada keterbatasan dalam metode yang banyak digunakan saat ini, seperti sensitivitas yang rendah dari apusan basil tahan asam dan waktu yang lama dari kultur mikobakteri¹⁸. Dalam sistematik review ini, metode deteksi untuk CSF seperti kultur, *polymerase chain reaction (PCR)*, dan *acid-fast* ditemukan sejumlah 406. Metode diagnostik molekuler tes amplifikasi asam nukleat (CSF) sebelumnya telah dimasukkan dalam kriteria diagnostik untuk meningitis tuberkulosis. Manifestasi klinis seperti demam, sakit kepala, kejang, mual muntah, dan penurunan berat badan merupakan gejala yang paling umum di antara pasien Meningitis Tuberkulosis. Manifestasi klinis ini merupakan gejala yang tidak spesifik sehingga dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis¹⁹. Oleh karena itu, dokter harus waspada terhadap penyakit ini, dan pasien yang dicurigai harus diobati dengan obat anti-tuberkulosis berdasarkan temuan klinis tanpa menunggu hasil tes konfirmasi.

Terapi anti-tuberkulosis yang efektif sangat penting untuk hasil pengobatan Meningitis Tuberkulosis. Beberapa jurnal dieksklusi karena artikel teks yang tidak mencantumkan rejimen pengobatan. Seperti yang direkomendasikan oleh WHO, semua populasi sampel yang termasuk dalam studi ini dirawat setidaknya selama 6 bulan pengobatan fase intensif (terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol atau streptomisin), diikuti dengan fase lanjutan (terdiri dari isoniazid, rifampisin). Dalam tinjauan sistematis ini, hanya mereka yang menyelesaikan pengobatan anti-tuberkulosis selama minimal 6 bulan yang dimasukkan. Studi ini menemukan bahwa mortalitas tinggi untuk kedua pengobatan setidaknya lebih dari 6 bulan.

Adanya bias ditemukan diantara studi. Pertama, tingkat keparahan penyakit di setiap penelitian berbeda, yang mungkin menjadi faktor yang menyebabkan bias. Kedua, dalam sistematik review ini, hanya dimasukkan penelitian yang diterbitkan dalam bahasa Inggris. Ketiga, mengeksklusi studi dengan jumlah pasien keluar lebih dari 10%. Meskipun, studi tersebut tidak dimasukkan dalam sistematik review ini, hasil pengobatan pasien dengan Meningitis Tuberkulosis konsisten dengan data yang ditampilkan^{20,21}. Keempat, tingginya angka kematian akibat Meningitis Tuberkulosis dapat dikarenakan beberapa faktor, seperti stadium penyakit Meningitis Tuberkulosis, koinfeksi HIV, keterlambatan pengobatan, resistensi obat, penggunaan kortikosteroid atau kejadian stroke. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa koinfeksi HIV, resistensi obat, Meningitis Tuberkulosis stadium lanjut dan kejadian stroke berhubungan dengan luaran yang buruk dan mortalitas di antara pasien Meningitis Tuberkulosis^{22,23}. Namun, dalam sistematik review ini data yang ditampilkan tidak dapat menilai semua hubungan yang disebutkan tadi dikarenakan studi yang diikutkan mencantumkan data yang tidak lengkap. Kelima, sistematik review ini tidak mengevaluasi efek penggunaan kortikosteroid pada hasil pengobatan pasien dengan Meningitis Tuberkulosis. Namun, pada *randomized control trials* sebelumnya menyebutkan

bahwa pasien Meningitis Tuberkulosis mendapat manfaat dari penggunaan kortikosteroid²¹, dikarenakan masih adanya bias publikasi tertentu dalam beberapa studi, maka diperlukan penelitian kohort prospektif lebih lanjut dan *randomized control trial (RCT)* dengan penentuan sampel yang lebih besar lagi.

7. SIMPULAN

Berdasarkan dari studi ini bahwa jenis pemberian terapi anti tuberkulosis (HRZE) pada pasien dengan meningitis tuberkulosis selama 6 bulan menunjukkan penurunan angka mortalitas yang lebih baik dibandingkan kurang dari 6 bulan. Namun, sebagian besar pasien meningitis tuberkulosis memiliki luaran klinis yang buruk disebabkan oleh berbagai macam faktor. Penulis merekomendasikan untuk dilakukan penelitian lanjutan terkait pemanfaatan terapi anti tuberkulosis dalam jangka waktu yang lebih panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report.. Geneva, Switzerland: WHO, 2015.
2. Agyeman A, Ofori-Asenso R. Tuberculosis—an overview. *Journal of Public Health and Emergency*. 2017;1:7-7.
3. Sulistyowati T, Koendhori E, Kusumaningrum D, Mertaniasih N. Tuberculous Meningitis: The Microbiological Laboratory Diagnosis and Its Drug Sensitivity Pattern. *Jurnal Respirasi*. 2017;3(2):35.
4. Wilkinsons R, Rohlwink U, van Crevel R, Misra U, Mai N, Dooley K et al. Tuberculous meningitis. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(10):581-598.
5. te Brakes L, Dian S, Ruesen C, Burger D, Ganiem A, Donders R et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis of an intensified regimens containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis. *International Journals of Antimicrobial Agents*. 2015;45(5):496-503.
6. Jha S, Garg R, Jain A, Malhotra H, Sharma P, Verma R, Definite (microbiologically confirmed) tuberculous meningitis: predictors and prognostics impact. *Infection*. 2015;43(6):639-645.
7. Misra U, Kalita J, Bhoi S, Betai S. Outcome of tuberculous meningitis patients requiring mechanical ventilations. *Journal of Critical Care*. 2015;30(6):1365-1369.
8. Kalita J, Betai S, Bhoi S, Misra U. Safety and efficacy of additional levofloxacin in tuberculous meningitis: A randomized controlled pilot study. *Tuberculosis*. 2016;98:1-6.
9. Tai M, Nor H, Kadir K, Rahmat K, Viswanathan S, Zain N et al. Paradoxical Manifestation is Common in HIV-negative Tuberculous Meningitis. *Medicine*. 2016;95(1):e1997.

10. Yunivita V, Dian S, Hayati E, Hanggono Achmad T, Ganiem A, Purnama Dewi A et al. Pharmacokinetics and safety/tolerability of higher oral and intravenous doses of rifampicin in adult tuberculous meningitis patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016;48(4):415-421.
11. Kalita J, Singh R, Misra U, Kumar S. Evaluation of cerebral arterial and venous system in tuberculous meningitis. *Journal of Neuroradiology*. 2018;45(2):130-135.
12. Li K, Tang H, Li Q, Yang Y, Zhou Y, Ren M et al. Clinical features, long-term clinical outcomes, and prognostic factors of tuberculous meningitis in West China: a multivariate analysis of 154 adults. *Expert Reviews of Anti-infective Therapy*. 2017;15(6):629-635.
13. Bansod A, Gargi R, Rizvi I, Kumar N, Malhotra H, Jain A et al. Magnetic resonance venographic findings in patients with tuberculous meningitis: Predictors and outcome. *Magnetic Resonance Imaging*. 2018;54:8-14.
14. Huo Y, Zhan Y, Wu H, Liu G. Tuberculosis meningitis: Early diagnosis and treatment with clinical analysis of 180 patients. *Radiology of Infectious Diseases*. 2018;6(1):21-25.
15. Misra U, Kumar M, Kalita J. Seizures in tuberculous meningitis. *Epilepsy Research*. 2018;148:90-95.
16. Song X, Wen L, Yu X, Li M, Wang L, Li K. New-onset seizures in adults with tuberculous meningitis during long-term follow-up: Characteristics, functional outcomes and risk factors. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:258-263.
17. Tavares A, Fronteira I, Viveiros M, Couto I, Machado D, Abecasis A et al. HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality. *PLOS ONE*. 2017;12(9):e0185526.
18. Méchai F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Revue Neurologique*. 2019;175(7-8):451-457.
19. Mezocho A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017;17(11).
20. Heemskerk A, Bang N, Chau T, Phun N, Mai N, Loc P et al. Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(2):124-134.
21. Prasad K, Singh M, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;.
22. Marais S, Pepper D, Schutz C, Wilkinson R, Meintjes G. Presentation and Outcomes of Tuberculous Meningitis in a High HIV Prevalence Setting. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e20077.
23. Davis A, Meintjes G, Wilkinson R. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. *Current Treatment Options in Neurology*. 2018;20(3).