

## Tuberculous Meningitis: The Microbiological Laboratory Diagnosis and Its Drug Sensitivity Patterns

Titiek Sulistyowati, Deby Kusumaningrum, Eko Budi Koendhori, Ni Made Mertaniasih  
Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo

### ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis continues one of the major challenges to global health. *Mycobacterium tuberculosis* complex can affect any organ other than the lung parenchyma, include central nervous system. The mortality rate of tuberculous meningitis (TBM) are high worldwide with up to half of survivors suffering irreversible sequelae. Diagnosis of TBM is difficult due to paucibacillary, various clinical manifestation, and invasive procedure to appropriate specimens. **Objective:** The objective is to study the positivity rate of microbiological laboratory diagnosis and its drug sensitivity patterns of TBM patients in Dr. Soetomo Hospital Surabaya during October 2015 until September 2016. **Methods:** Specimens were cerebrospinal fluids. Identification and drug anti TB sensitivity test were done by BACTEC MGIT 960 system in Clinical Microbiology Laboratory Dr. Soetomo Hospital Surabaya. **Result:** Most patients with TBM were women (54.29%). Based on age groups, most dominant was adult population (65.71%). Proportion percentage of positive *M. tuberculosis* complex among 180 specimens were 19.44%. First line anti TB drug sensitivity pattern of 35 isolates were 1 mono-resistant, 1 poly-resistant, no multiple drug resistant (MDR), and 33 pan-susceptible. **Conclusion:** Positivity rate of *Mycobacterium tuberculosis* complex laboratory diagnosis from TBM suspect patients were low. There was no MDR TB in this study, but mono-resistant and poly-resistant. Microbiological diagnosis was important to give information of active disease and drug sensitivity pattern. Resistance to first line anti TB drugs is alarming to properly manage TBM patients.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis* complex, TBM, drug sensitivity test

Correspondence: Titiek Sulistyowati, Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof Dr. Moetopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: jurnal.respirasi@gmail.com

### PENDAHULUAN

*Tuberculous meningitis* (TBM) merupakan salah satu penyakit infeksi pada sistem saraf pusat yang masih menjadi tantangan dunia. Hal ini dikarenakan angka mortalitas dan morbiditas TBM paling tinggi dari keseluruhan bentuk penyakit tuberkulosis (TB).<sup>1</sup> Data *global TB report* tahun 2014 menunjukkan bahwa 5,4 juta kasus baru terdiri dari 2,6 juta kasus TB paru yang didiagnosis secara bakteriologi, 2 juta kasus TB paru yang didiagnosis secara klinis dan 0,8 juta kasus TB ekstraparu.<sup>2</sup>

Kasus TB ekstraparu di Indonesia adalah sejumlah 6,05% dari total kasus TB yang tercatat.<sup>3</sup> Suatu studi epidemiologi TB ekstraparu di Amerika Serikat menunjukkan bahwa 5–10% dari total kasus TB ekstraparu merupakan TBM. CDC (*Centers for disease control and prevention*) tahun

2005 menunjukkan persentase TBM sebesar 6,3% dari kasus TB ekstraparu (1–3% dari keseluruhan kasus TB).<sup>4</sup>

TBM disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* complex. Bakteri tahan asam ini masuk ke dalam tubuh inang melalui droplet inhalasi. Infeksi lokal di paru menjadi luas dan menyebar secara hematogen ke ekstraparu termasuk sistem saraf pusat (SSP). Penyebaran hematogen bisa terjadi pada saat awal infeksi sebelum dikendalikan oleh sistem imun adaptif.<sup>5</sup> Orang yang terinfeksi TBM, bakteri basil tersebut berdiam di meningen atau parenkim otak sebagai hasil dari pembentukan fokus subpial atau subependimal kecil dari lesi kaseosa metastatik yang dikenal sebagai fokus *Rich*. Fokus *Rich* semakin membesar sehingga ruptur atau pecah dan masuk ke dalam ruang subarakhnoid dan menyebabkan meningitis.<sup>6</sup> Lokasi perluasan tuberkel menentukan tipe dari infeksi SSP.<sup>7</sup>

Kasus TBM jarang tetapi mematikan. Angka kematian pasien TBM yang tidak mendapat terapi hampir 100%. Pasien yang terinfeksi TBM dan mampu bertahan, biasanya akan mengalami defisit neurologi atau sekuel permanen.<sup>8</sup> Diagnosis TBM sering menjadi terlambat atau tidak tepat dikarenakan manifestasi klinis dari pasien TBM pun bervariasi mulai dari sindrom meningitis akut yang cepat sampai dengan demensia progresif yang lambat.<sup>9</sup>

Diagnosis TBM sulit dan sering hanya ditentukan berdasarkan gejala klinis, pencitraan (*neuroimaging*), dan karakteristik perubahan dari cairan serebrospinalis tanpa konfirmasi mikrobiologis definitif.<sup>10</sup> Pemberian terapi empiris obat anti TB lini pertama untuk pasien suspek TBM sering terjadi tanpa konfirmasi laboratorium bahwa benar didiagnosis sebagai TBM dan tanpa data dasar pola sensitivitas obat anti TB. Diagnosis definitif/pasti dari TBM adalah hasil pemeriksaan mikrobiologis dari spesimen cairan serebrospinalis baik secara mikroskopis dengan pengecatan *Ziehl Neelsen* untuk melihat basil tahan asam (BTA) maupun kultur dengan media padat atau cair sebagai pemeriksaan *gold standard*.<sup>11</sup> Sejak tahun 2010, WHO merekomendasikan penggunaan alat Xpert MTB/RIF sebagai pemeriksaan awal untuk diagnosis TB resisten obat (TB RO) dan TB pada pasien HIV.<sup>12</sup> Pemeriksaan secara molekuler dengan menggunakan Xpert MTB/RIF di Indonesia masih terbatas dengan menggunakan spesimen sputum untuk program TB RO dan TB HIV.

Deteksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* dari cairan serebrospinalis pun masih menjadi tantangan karena angka sensitivitas yang masih rendah. Kesulitan diagnosis secara bakteriologis disebabkan sifat pausibasilis serta proses pengambilan spesimen yang sulit dan invasif. Kebutuhan volume besar dari cairan serebrospinalis pun juga tidak praktis dalam banyak kasus terutama pada anak-anak.<sup>13</sup>

Pemeriksaan kultur mikrobiologi dapat menentukan kondisi aktif dari bakteri dan dapat dilanjutkan dengan uji sensitivitas bakteri terhadap obat anti TB untuk melihat pola resistensi bakteri sehingga menjadi sangat penting terkait manajemen terapi dan prognosis TBM. Terapi kasus TB dengan resistensi terhadap obat anti TB akan semakin kompleks dan lama sehingga prognosis juga makin buruk dan meningkatkan angka mortalitas.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui angka positivitas *Mycobacterium tuberculosis complex* pada pasien TBM dan pola sensitivitas bakteri terhadap obat anti TB lini pertama di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya selama periode Oktober 2015 sampai dengan September 2016.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan *cross sectional* dengan pengumpulan data selama periode Oktober 2015 sampai dengan September 2016 di laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel penelitian adalah cairan serebrospinalis

dari pasien suspek TBM yang didiagnosis oleh dokter klinisi dan tertulis diregistrasi laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo dengan jumlah 180 spesimen. Spesimen tersebut dikirim dengan menggunakan kontainer atau wadah steril sesuai dengan prosedur standar.

Spesimen diteteskan ke kaca objek dan dibuat hapusan direk. Setelah kering di udara, hapusan dilakukan pengecatan dengan *Ziehl Neelsen* untuk pemeriksaan mikroskopis BTA. Pemeriksaan mikroskopis dilakukan pada mikroskop cahaya dengan perbesaran lensa objektif 1000x dan minyak imersi. Deteksi BTA positif adalah minimal 1 (satu) BTA pada minimal 100 (seratus) lapang pandang.

Spesimen juga diinokulasikan ke dalam sistem kultur media cair otomatis yaitu *BACTEC MGIT 960 system* (*Beckton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD*) dengan masa inkubasi sampai dengan 42 hari. Kultur MGIT dengan sinyal positif dilanjutkan identifikasi dengan pemeriksaan mikroskopis untuk melihat gambaran khas *serpentine cord* dari *Mycobacterium tuberculosis complex* (gambar 1) dan uji serologi deteksi antigen MPT64 (*Standard Diagnostics, Seoul, South Korea*). Identifikasi tersebut untuk membedakan *Mycobacterium tuberculosis complex* dengan *Mycobacterium Other Than Tuberculosis* (MOTT).

Hasil kultur positif dengan identifikasi *Mycobacterium tuberculosis complex* dilanjutkan uji sensitivitas obat anti TB lini pertama dengan *BACTEC MGIT 960 system* (*Beckton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD*). Obat yang diujikan antara lain isoniazid (0,10 µg/mL), rifampisin (1,00 µg/mL), etambutol (5,00 µg/mL) dan streptomisin (1,00 µg/mL).<sup>14</sup>

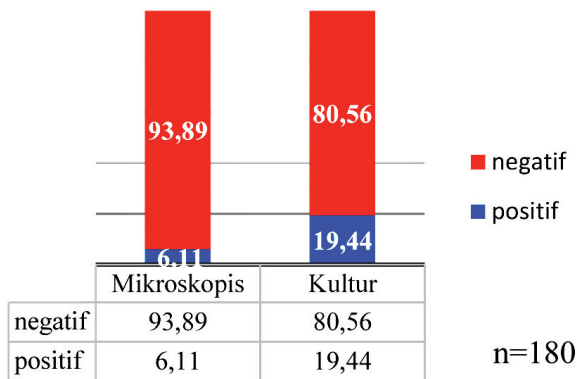


**Gambar 1.** *Serpentine cord* adalah gambaran khas *Mycobacterium tuberculosis complex* seperti ekor kuda yang bisa dilihat secara mikroskopis dengan pengecatan *Ziehl Neelsen* dari pertumbuhan koloni pada media cair.

## HASIL

Spesimen cairan serebrospinalis dari pasien suspek TBM yang dikirim ke laboratorium mikrobiologi berjumlah total 180 spesimen. Hasil BTA positif sejumlah 11 spesimen dengan persentase 6,11%. *Mycobacterium tuberculosis*

complex yang dapat diisolasi dari 180 spesimen hanya sejumlah 35 isolat. Angka positivitas hasil pemeriksaan mikroskopis dan kultur dari spesimen cairan serebrospinalis dari pasien suspek TBM dapat dilihat pada gambar 2.



**Gambar 2.** Angka positivitas pemeriksaan mikroskopis dan kultur *Mycobacterium tuberculosis complex* dari pasien suspek TBM di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Oktober 2015–September 2016. Hasil penelitian menunjukkan angka positivitas pemeriksaan mikroskopis sebesar 6,11%, sedangkan kultur sebesar 19,44%.

Distribusi pasien TBM dengan hasil kultur positif berdasarkan jenis kelamin adalah dominan perempuan dengan jumlah 19 dari 35 pasien TBM. Distribusi berdasarkan usia terbanyak adalah 23 orang dewasa (≥ 15 tahun) dan 12 orang anak-anak (0–14 tahun). Proporsi distribusi pasien TBM berdasarkan jenis kelamin dan usia dapat dilihat pada Gambar 3.

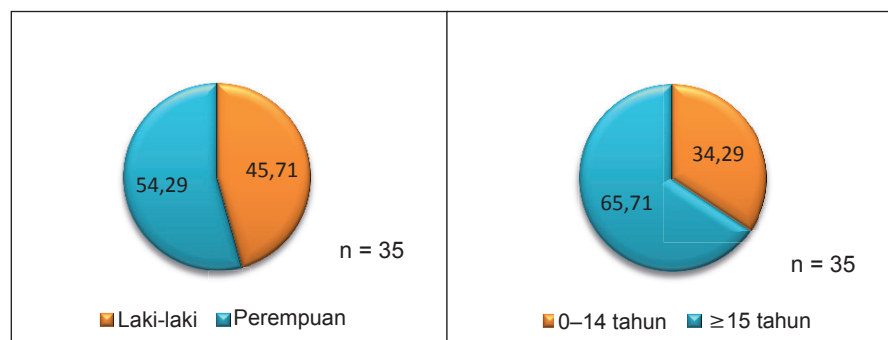
Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada 1 (satu) isolat yang resisten terhadap rifampisin disebut monoresisten R serta 1 (satu) isolat yang resisten terhadap streptomisin, isoniazid, dan etambutol disebut poliresisten. Isolat bakteri *multiple drug resistant* (MDR) tidak ditemukan pada penelitian ini. Isolat sensitif terhadap ke-4 (empat) obat anti TB lini pertama berjumlah 33 (tiga puluh tiga) isolat. Pola

sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis complex* terhadap obat anti TB lini pertama dapat dilihat pada gambar 4.

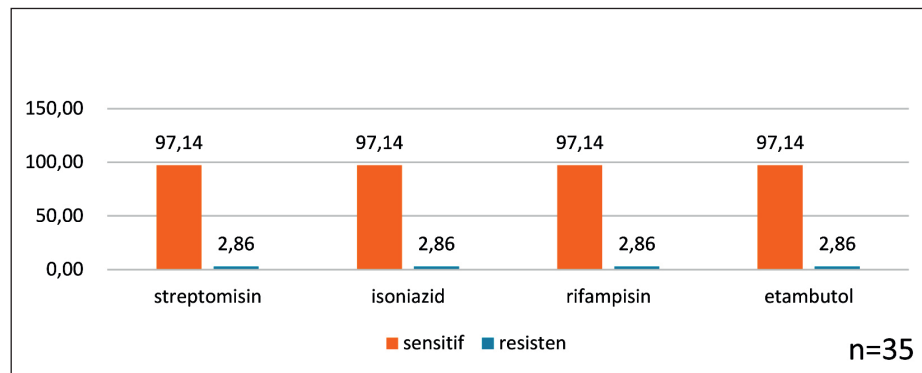
## PEMBAHASAN

TBM merupakan penyakit infeksi yang membutuhkan penanganan dengan cepat dan tepat. Pengobatan lebih awal dengan obat anti TB yang efektif sangat menentukan keberhasilan pengobatan TBM. Keterlambatan diagnosis akan memperburuk prognosis bahkan menyebabkan kematian.<sup>15</sup>

Angka positivitas BTA mikroskopis dari spesimen cairan serebrospinalis pasien suspek TBM pada penelitian ini rendah (6,11%). Jha dkk dalam studinya di India tahun 2015 mendapatkan angka positivitas yang rendah (2,5%).<sup>16</sup> Studi meta analisis Chiang dkk tahun 2014 juga menunjukkan angka positivitas pemeriksaan mikroskopis BTA yang rendah (8,9%).<sup>17</sup> Beberapa studi lainnya juga menunjukkan angka kurang dari 10% dan sesuai dengan penelitian ini. Hal ini dikarenakan estimasi jumlah bakteri harus mencapai 100.000 organisme baru bisa dilihat secara mikroskopis sehingga sensitivitas pemeriksaan mikroskopis BTA menjadi rendah.<sup>18</sup> Hal tersebut juga dikarenakan sifat pausibasiler sehingga membutuhkan volume cairan serebrospinalis yang lebih banyak (> 6 ml) dan keterampilan dalam pembacaan mikroskopis.<sup>19</sup> Studi Katti dkk. tahun 2004 bahkan merekomendasikan pengumpulan 4 (empat) spesimen cairan serebrospinalis dengan volume besar (10–20 ml) dan dilakukan *spinning* atau diputar selama 30 menit akan meningkatkan angka positivitas pemeriksaan BTA mikroskopis.<sup>20</sup> Studi Thwaites dkk juga menunjukkan bahwa sensitivitas pemeriksaan BTA mikroskopis dapat ditingkatkan menjadi 83–87% jika pengambilan subjek dilakukan sebanyak empat kali, jumlah subjek cairan serebrospinal yang diambil lebih banyak, dan subjek harus segera diperiksa maksimal 30 menit dari waktu pengambilan.<sup>21</sup> Akan tetapi, pengumpulan berulang dengan volume besar di dalam prakteknya tidak mungkin



**Gambar 3.** Proporsi distribusi pasien TBM berdasarkan jenis kelamin (kiri) dan usia (kanan) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Oktober 2015–September 2016. Distribusi berdasarkan jenis kelamin adalah mayoritas perempuan (54,29%). Distribusi berdasarkan usia paling banyak adalah dewasa (usia ≥ 15 tahun) sebesar 65,71%.



**Gambar 4.** Pola sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis complex* terhadap obat anti TB lini pertama di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Oktober 2015 – September 2016. Sensitivitas terhadap streptomisin, isoniazid, rifampisin, dan etambutol adalah masing-masing 97,14%.

dilakukan. Meskipun kurang sensitif, pemeriksaan BTA mikroskopis merupakan pemeriksaan yang sederhana, cepat dan murah untuk membantu diagnosis TBM.<sup>8</sup>

Angka positivitas kultur *Mycobacterium tuberculosis complex* pada penelitian ini rendah (19,44%). Studi yang dilakukan oleh Thakur dkk. tahun 2010 menunjukkan angka yang lebih tinggi yaitu 27,4%<sup>8</sup>. Studi lain menunjukkan sensitivitas kultur bervariasi antara 18–83%<sup>13</sup> sesuai dengan penelitian ini. Sensitivitas kultur lebih baik dibandingkan pemeriksaan mikroskopis. Kultur pada media cair juga lebih cepat dan sensitif dibandingkan kultur pada media padat. Waktu rata-rata dari kultur dengan media cair adalah 10–14 hari. Kultur yang positif dapat diidentifikasi dan dilanjutkan untuk uji sensitivitas terhadap obat anti TB.<sup>18</sup> Bahkan, beberapa studi menyatakan bahwa metode kultur lebih baik untuk mendeteksi kasus TBM dibandingkan dengan metode molekuler. Oleh karena itu, kultur dengan metode cair dianggap sebagai standar emas dalam konfirmasi diagnosis TBM.<sup>22</sup> Sama halnya dengan pemeriksaan mikroskopis, peningkatan sensitivitas kultur dapat dilakukan dengan penambahan volume deposit dari cairan serebrospinalis.<sup>21</sup>

Distribusi pasien TBM dalam penelitian ini didominasi oleh perempuan (54,29%). Studi surveilan Ducombe dkk di Jerman tahun 2002-2009 menunjukkan bahwa pasien TBM mayoritas adalah perempuan.<sup>23</sup> Studi lain menunjukkan bahwa laki-laki yang dominan.<sup>24</sup> Variasi hasil ini masih belum jelas sehingga membutuhkan penelitian lebih lanjut. Distribusi berdasarkan usia menunjukkan bahwa usia dewasa lebih banyak menderita TBM dibanding dengan anak-anak. Hasil ini sesuai dengan studi surveilan Ducombe dkk. di Jerman tahun 2002–2009.<sup>23</sup> Studi Masfiah dkk. di Semarang menunjukkan meningitis TB banyak terdapat pada usia produktif.<sup>25</sup> Hal tersebut mungkin disebabkan berbagai faktor yang memengaruhi kondisi sistem imun yang tidak dianalisis pada penelitian ini. Usia dewasa mengekspresikan faktor risiko seperti diabetes melitus dan kondisi imunokompromis lainnya seperti HIV.

Uji sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis complex* terhadap obat anti TB lini pertama pada penelitian ini menunjukkan bahwa isolat monoresisten terhadap rifampisin sebesar 2,86% dan isolat poliresisten (resisten streptomisin, isoniazid dan etambutol) sebesar 2,86%. Tidak ada isolat MDR pada penelitian ini. Studi Wang dkk di China tahun 2015 menunjukkan angka tinggi kasus TBM dengan resistensi obat yaitu 48% dengan *any resistance* dan 12% kasus MDR. Studi tersebut menjelaskan bahwa penyebab tingginya angka resistensi dikarenakan strain Beijing yang mendominasi isolat bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* di China (80%).<sup>26</sup> Parwati dkk tahun 2010 mengemukakan bahwa isolat *Mycobacterium tuberculosis complex* dari pasien TB di Indonesia hanya sebesar 33% yang terdeteksi sebagai strain Beijing,<sup>27</sup> sedangkan data strain isolat yang berasal dari pasien suspek TBM sendiri belum ada. Jadi, kemungkinan kecilnya angka strain Beijing di Indonesia sebagai penyebab rendahnya angka MDR pada pasien TBM di Indonesia.

Negara beban tinggi mempunyai proporsi angka MDR yang bervariasi antara 1–14%, bahkan bisa lebih. Probabilitas kasus TBM dengan MDR menjadi 0,1–1,4%. Hal ini menyebabkan kesulitan untuk mencurigai TBM secara klinis. Pasien TBM dengan MDR mempunyai angka keparahan sebesar 57% dengan gangguan fungsional yang signifikan. Angka mortalitas hampir mendekati 90% pasien TBM dengan MDR dan HIV.<sup>13</sup>

Obat anti TB lini pertama yang dianggap paling penting dalam pengobatan TBM adalah isoniazid. Hal ini dikarenakan aktivitas bakterisidal lebih awal (*early bactericidal activity*) dan penetrasi yang baik pada cairan serebrospinalis. Oleh karena itu, resistensi isoniazid dianggap memengaruhi keberhasilan pengobatan TBM dibandingkan dengan TB paru.<sup>28</sup> Suatu studi di Vietnam menunjukkan bahwa pasien TBM dewasa yang resisten terhadap isoniazid dan atau streptomisin akan mengalami klirens bakteri yang lambat di cairan serebrospinal, meskipun tidak berbeda dalam respons klinis.<sup>29</sup> Rifampisin juga merupakan obat anti TB lini pertama yang bakterisidal

poten, baik terhadap bakteri persisten maupun dorman. Resistensi terhadap rifampisin juga akan menyebabkan pengobatan menjadi tidak efektif.<sup>30</sup> Apabila bakteri penyebab mengalami resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin (MDR), maka kematian akan terjadi pada hampir semua pasien TBM dengan MDR sebelum hasil uji sensitivitas obat anti TB selesai. Jadi, TBM dengan MDR merupakan prediktor kuat untuk terjadinya kematian.<sup>29</sup>

Pemeriksaan molekuler dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan sensitivitas dan kecepatan diagnosis TBM. Di Indonesia alat pemeriksaan molekuler dengan XpertMTB/RIF telah dikembangkan hampir di rumah sakit setiap propinsi untuk diagnosis TB paru serta melihat hasil resistensi terhadap rifampisin dengan waktu yang lebih cepat. Program pemeriksaan molekuler dengan XpertMTB/RIF masih diregistrasi untuk spesimen sputum dan terbatas akses untuk pelayanan terhadap spesimen ekstra paru termasuk cairan serebrospinalis. Beberapa studi menyatakan bahwa sensitivitas XpertMTB/RIF bervariasi dari 50%-80% dengan tetap merujuk pada beberapa teknis terkait jumlah volume cairan serebrospinalis. Pemeriksaan molekuler tetap harus didukung dengan kondisi klinis dan pemeriksaan penunjang lain seperti hasil laboratorium dan data radiologis.<sup>31</sup> Kekurangan pada penelitian ini adalah ketiadaan data penunjang (hasil analisis laboratorium cairan serebrospinalis dan pemeriksaan molekuler), hasil *neuroimaging* pasien suspek TBM dan riwayat pengobatan TB sebelumnya.

## KESIMPULAN

*Tuberculous meningitis* (TBM) merupakan penyakit infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis complex* yang masih menjadi tantangan global. Angka positivitas *Mycobacterium tuberculosis complex* secara mikrobiologi sebagai diagnosis definitif TBM masih rendah karena sifat pausibasiler. Tidak ada kasus TB MDR pada studi ini, tetapi terdapat kasus monoresisten dan poliresisten. Pemeriksaan mikrobiologi diperlukan untuk mengetahui infeksi aktif dari bakteri dan menentukan pola sensitivitas bakteri terhadap obat anti TB. Resistensi terhadap obat anti TB sangat memengaruhi efektivitas manajemen terapi dari pasien TBM.

## DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2012.
- World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2014.
- World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2015.
- CDC. Extrapulmonary tuberculosis cases and percentages by site of disease: reporting areas. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2005.
- Krishnan N, Robertson BD, Thwaites G. The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90: 361–66.
- Rich AR, McCordock HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1933; 52:5–37.
- Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit* 2004;10:RA215-29.
- Thakur R, Goyal R, Sarma S. Laboratory Diagnosis of Tuberculous Meningitis – Is There a Scope for Further Improvement?. *Journal of Laboratory Physicians* 2010;2: Issue-1.
- Vinnard C, Macgregor RR. Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009 August; 6(3): 139–145.
- Marx GE, Chan ED. Review Article Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview. Hindawi Publishing Corporation *Tuberculosis Research and Treatment* 2011:9.
- Kementerian Kesehatan RI. Pedoman nasional pengendalian tuberculosis. Jakarta: Kemenkes RI; 2014
- Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk pelaksanaan pemeriksaan tuberculosis menggunakan alat GeneXpert. Jakarta: Kemenkes RI; 2015.
- Murthy JMK. Tuberculous meningitis: The challenges. *Neurology India* Sep-Oct 2010; 58(5).
- Global laboratory initiative. *Mycobacteriology Laboratory Manual*. First edition: GLI; 2014.
- Vinnard C, Winston CA, Wileto EP, Macgregor RR, Bisson GP. Isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis: retrospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c4451.
- Jha SK, Garg RK, Jain A, Malhotra HS, Verma R, Sharma PK. Definite (microbiologically confirmed) tuberculous meningitis: predictors and prognostic impact. *Infection* 2015; 43 (6):639–645.
- Chiang SS, Khan FA, Milstein MMB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, Becerra MC. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 947–57.
- Torok ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. 2015. *British Medical Bulletin*, 2015, 113:117–131.
- Ho J, Marais BJ, Gilbert GL, Ralph AP. Diagnosing tuberculous meningitis – have we made any progress?. *Tropical Medicine and International Health* 2013;18: (6) 783–793.
- Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit.* 2004; 10: RA215-29.
- Thwaites GE, Chau TTH & Farrar J (2004b) Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 378–379.
- Erdem H, Engin DO, Elaldi N, *et al.* The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis of Haydarpaşa-1 study. *Clinical Microbiology and Infection* Volume 20, Issue 10, October 2014, Pages O600–O608.
- Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, Hauer B, Brodhun B, Haas W, Fiebig L. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Surveillance and outbreak reports* 2012. [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)
- De Souza CH, Yamane A, Pandini JC, Ceretta LB, Ferraz F, da Luz GD, Simoes PW. Incidence of tuberculous meningitis in the State of Santa Catarina, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2014; 47(4): 483–489.
- Masfiah, Bintoro AC, Hadi P. Gambaran Definitif Meningitis Tuberkulosa di RSUP dr. Kariadi Semarang Studi Deskriptif pada pasien dewasa dengan menggunakan real time PCR dengan target amplifikasi pada IS6110 *Mycobacterium tuberculosis complex*. *Sains Medika*, Vol. 5, No. 2, Juli – Desember 2013: 62–67.

26. Wang T, Feng GD, Pang Y, Liu JY, Zhou Y, Yang YN, Dail W, Zhang L, Li Q, Gao Y, Chen P, Zhan LP, Marais BJ, Zhao YL, Zhao G. High rate of drug resistance among tuberculous meningitis cases in Shaanxi province, China. *Scientificreports* 2016.
27. Parwati I, Alisjahbana B, Apriani L, Soetikno RD, Ottenhoff TH, van der Zanden AGM, van der Meer J, van Soolingen D, van Crevel R. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype is an independent risk factor for tuberculosis treatment failure in Indonesia. *J Infect Dis* (2010) 201 (4): 553–557.
28. Senbayrak S, Ozkutuk N, Erdem H, Johansen IS *et al.* Antituberculosis drug resistance patterns in adults with tuberculous meningitis: results of haydarpasa-iv study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015; 14: 47.
29. Thwaites GE, Lan NT, Dung NH, Quy HT, Oanh DT, Thoa NT, *et al.* Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005;192: 79–88.
30. Makeskumar V, Madhavan R, Narayanan S. Prevalence of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis in a teaching hospital of Kanchipuram district, Tamilnadu, South India. *American journal of microbiological research* (2014); 2 (1): 35–40.
31. Bahr NC, Marais S, Caws M, van Crevel R, Wilkinson RJ, Tyagi JS, Thwaites GE, Boulware DR. GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clinical Infectious Diseases* 2016.