

## Laporan Kasus

# Reaksi Paradoksikal pada Kasus Definitif Meningoensefalitis Tuberkulosis

## *Paradoxical Reaction in a Definitive Case of Tuberculous Meningoencephalitis*

Chand Dhiraj Nagpal<sup>1</sup>, Andre<sup>2</sup>, Marcella Adhisuhanto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Staf Medis Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Chand Dhiraj Nagpal; [chandnagpal@hotmail.com](mailto:chandnagpal@hotmail.com)

Editor Akademik: Prof. Dr. dr. Kiking Ritarwan, Sp.N(K), MKT

Hak Cipta © 2022 Chand Dhiraj Nagpal dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

### ABSTRACT

*Tuberculous Meningoencephalitis is an infection of the central nervous system (CNS) that is characterized by fever, headaches, nuchal rigidity, focal neurological deficit and altered consciousness. This is a case report illustrating the clinical progress of a 22-year-old woman with HIV-negative status diagnosed with definitive tuberculous meningoencephalitis with a paradoxical reaction, which is a clinical syndrome where the patient experiences clinical deterioration marked by signs of increased intracranial pressure and loss of consciousness, after undergoing an initial phase of clinical improvement. This reaction usually occurs in immunocompromised patients. The patient further experienced complications of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and hydrocephalus, which are two relatively common complications in cases of tuberculosis of the central nervous system (CNS), which pose as challenges in clinical management of such cases. Ventriculoperitoneal (VP) shunt is an invasive treatment option for the management of hydrocephalus in cases of central nervous system infections that do not respond adequately to pharmacologic therapy.*

**Keywords:** meningoencephalitis, paradoxical reaction, SIADH, hydrocephalus, tuberculosis

### ABSTRAK

Meningoensefalitis Tuberkulosa (METB) adalah penyakit infeksi pada sistem saraf pusat (SSP) yang ditandai adanya demam, nyeri kepala, kaku kuduk, defisit neurologis fokal, dan penurunan kesadaran. Pada laporan kasus ini, diilustrasikan perkembangan klinis seorang perempuan berusia 22 tahun dengan status imunokompeten yang terdiagnosis definitif METB dengan reaksi paradoksikal, yaitu suatu sindroma klinis dengan manifestasi terjadinya perburukan klinis pasien, yaitu tanda peningkatan tekanan intrakranial dan penurunan kesadaran, padahal pada awal terapi pasien sempat mengalami perbaikan klinis pada METB. Reaksi ini biasanya terjadi pada kelompok imunokompromais. Pasien kemudian mengalami komplikasi berupa syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) dan hidrosefalus, yaitu dua komplikasi yang cukup sering terjadi pada infeksi tuberkulosis di SSP, yang memberikan tantangan tersendiri dalam menangani pasien. Ventrikuloperitoneal (VP) shunt berupa pilihan tatalaksana invasif yang tepat untuk penanganan pasien dengan hidrosefalus pada kasus infeksi SSP yang kurang memberikan respons terhadap terapi farmakologi.

**Kata Kunci:** meningoensefalitis, reaksi paradoksikal, SIADH, hidrosefalus, tuberkulosis

## 1. Pendahuluan

Meningoensefalitis Tuberkulosa (METB) adalah penyakit infeksi pada sistem saraf pusat (SSP) yang memiliki insidens 164,000 kasus (95% UI; 129,000 – 199,000) di dunia dan 70% dari kasus tersebut terjadi di Asia Tenggara dan Afrika pada tahun 2019. Penyakit ini memiliki angka kematian sebanyak 78,200 kasus (95% UI; 52,300 – 104,000).<sup>[1]</sup> Manifestasi klinis dapat ditandai oleh adanya demam, nyeri kepala, kaku kuduk, defisit neurologis, dan penurunan kesadaran. Pada laporan kasus ini, diilustrasikan perkembangan klinis seorang perempuan berusia 22 tahun dengan status imunokompeten yang terdiagnosis definitif METB dengan reaksi paradoksikal. Berdasarkan *Medical Research Council* (MRC) pada tahun 1948, pasien ini dapat

dikategorikan sebagai MRC derajat dua, yaitu dengan Skala Koma Glasgow (SKG) 11 – 14, atau SKG 15 dengan defisit neurologis fokal.<sup>[2]</sup> Diagnosis definitif METB dapat ditentukan dengan adanya gambaran Bakteri Tahan Asam (BTA) dari cairan otak serebrospinal (CSS), pemeriksaan biomolekuler *polymerase chain reaction positif untuk Mycobacterium tuberculosis*, dan kultur yang menunjukkan kuman *M. tuberculosis*.<sup>[2]</sup> Terdapat berbagai kendala dalam penatalaksanaan meningitis tuberkulosa seperti hidrosefalus, tuberkuloma, araknoditis, dan reaksi paradoksikal.<sup>[3]</sup> Reaksi paradoksikal pada tuberkulosis adalah suatu sindroma klinis dengan manifestasi terjadinya perburukan klinis pasien, padahal pada awal terapi pasien sempat mengalami perbaikan klinis, dan bisa muncul pada sebanyak 31% pasien dengan METB dalam 3 bulan inisiasi tatalaksana.<sup>[3,4]</sup>

Reaksi paradoksikal pada pasien dengan status HIV negatif paling sering terjadi pada infeksi tuberkulosis sistem saraf pusat (SSP).<sup>[5-7]</sup> Hiponatremia merupakan salah satu komplikasi yang cukup sering terjadi dengan diagnosis banding *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* (SIADH) dan *cerebral salt-wasting syndrome* (CSWS).<sup>[8,9]</sup> Skoring Vellore untuk meningitis tuberkulosa dengan hidrosefalus menjadi parameter untuk menentukan prognosis pasien.<sup>[10]</sup> Hidrosefalus merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada infeksi METB dan bisa menyerupai salah satu manifestasi dari reaksi paradoksikal. Indikasi tindakan ventrikuloperitoneal (VP) *shunt* (sensitifitas 66%, spesifisitas 48%),<sup>[11]</sup> diperlukan bila ada hidrosefalus yang tidak membaik dengan terapi. Ketepatan waktu pelaksanaan pemasangan VP *shunt* pada kasus METB dengan hidrosefalus sangat berperan untuk prognosis pasien.<sup>[10-13]</sup>

## 2. Kasus

Seorang perempuan berusia 22 tahun datang ke IGD dengan keluhan nyeri kepala sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Nyeri kepala bersifat berdenyut yang memberat selama 2 minggu terakhir. Keluhan nyeri kepala disertai demam, yang bersifat tidak tinggi, hilang-timbul, disertai dengan keringatan yang lebih sering terjadi pada malam hari. Suami pasien melaporkan keluhan lain seperti cenderung mengantuk, tampak tidak fokus, dan bicaranya tidak jelas. Pasien mengeluhkan adanya pandangan ganda, sesak nafas, mual dan muntah setiap hari selama empat hari sebelum ke IGD. Pasien mengeluh adanya keringatan pada malam hari, penurunan nafsu makan, dan mengalami penurunan berat badan sebanyak 7 kg (42 kg menjadi 35 kg) dalam 1 bulan terakhir. Riwayat trauma, kejang dan muntah proyektil disangkal. Pasien menyangkal adanya kontak penyakit tuberkulosis. Riwayat lain seperti gigi berlubang, keluar cairan dari telinga, atau penyakit yang lain. Riwayat imunisasi pasien tidak diketahui.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan skala koma *Glasgow* (SKG) E4M6V5 dengan nadi reguler 110 kali per menit, tekanan darah 130/90 mmHg, dan tanda vital lain dalam batas normal. Pasien tampak kurus, dengan berat badan 35 kg dan Indeks Massa Tubuh (IMT) 14,95 kg/m<sup>2</sup>. Tidak ditemukan adanya pembesaran kelenjar getah bening (KGB) atau *scar* *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). Pada pemeriksaan generalis ditemukan suara nafas ronki pada kedua lapang paru. Ditemukan adanya kaku kuduk, ptosis kelopak mata kanan dan eksotropia yang menunjukkan paresis nervus okulomotor dekstra. Pemeriksaan funduskopi tidak dilakukan. Refleks Babinski bilateral positif. Pemeriksaan motorik, sensorik, refleks fisiologis dan pemeriksaan neurologis lain dalam batas normal. Pada pemeriksaan penunjang ditemukan adanya anemia mikrositik hipokrom, hiponatremia Na<sup>+</sup> (126 mmol/L), hipokloridemia Cl<sup>-</sup> (89 mmol/L). Pada pemeriksaan *CT scan* toraks tanpa kontras ditemukan gambaran TB milier dengan bronkiektasi dan kavitas multipel kedua paru (terutama lobus superior kiri (ukuran kavitas terbesar 4 x 1,3 cm) (Gambar 1).

Pasien diperiksa untuk anti-HIV dengan hasil negatif. Pasien menolak untuk dilakukan pungsi lumbal. Kemudian diperiksa Tes Cepat Molekular TB dengan hasil positif terdeteksi *M. tuberculosis* pada sampel sputum. Pemeriksaan MRI kepala dengan kontras tampak penebalan dan penyngatan kontras di meningen yang sugestif meningitis. Pasien terdiagnosis meningoensefalitis tuberkulosis (METB) dengan TB milier, dan diberikan obat anti-tuberkulosis (OAT) fase intensif dan terapi steroid secara intravena selama masa perawatan dua minggu. Pasien dipulangkan setelah adanya perbaikan klinis seperti perbaikan keluhan nyeri kepala, demam, peningkatan nafsu makan, tidak mengantuk, pandangan ganda membaik, dan perbaikan paresis N. okulomotor.



Gambar 1. Tuberkulosis (TB) Milier pada pemeriksaan *CT scan* toraks tanpa kontras.

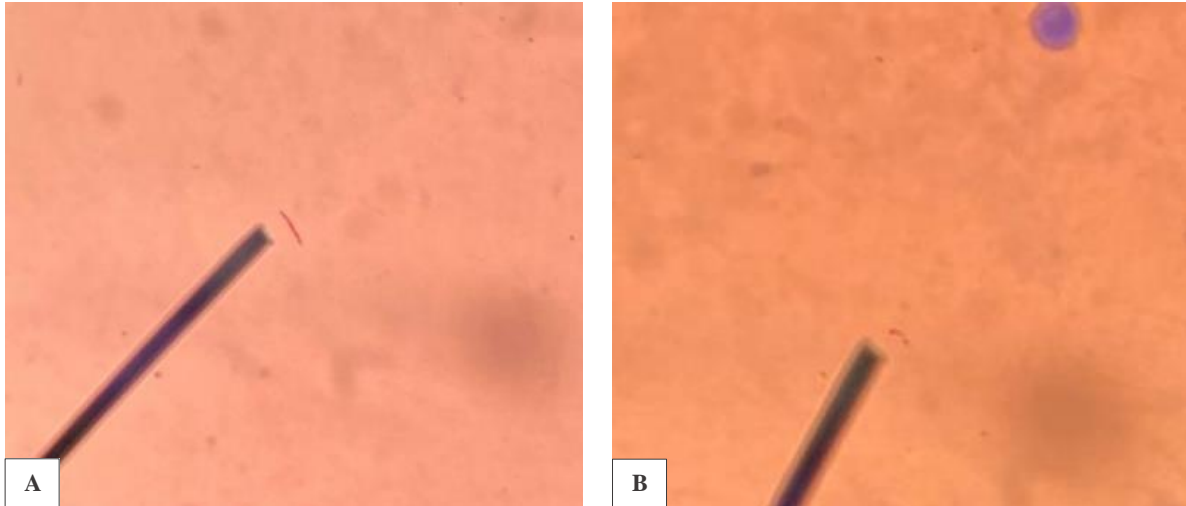
Dua minggu kemudian, pasien masuk ke IGD RS lagi dengan keluhan nyeri kepala yang memberat sejak 1 hari SMRS, yang sudah dirasakan selama 2 minggu setelah pulang dari perawatan pertama. Keluhan lemas, demam, keringatan dan pandangan ganda masih ada. Suami pasien mengaku pasien minum obat OAT intensif secara rutin setiap hari. Pada pemeriksaan fisik ditemukan GCS E4M6V5, kaku kuduk dan paresis N. okulomotor. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan anemia mikrositik hipokrom, hipoalbuminemia, hiponatremia Na<sup>+</sup> (118 mmol/L), hipokloridemia Cl<sup>-</sup> (86 mmol/L) peningkatan natrium dalam urin (395 mmol/24jam), hipo-osmolalitas plasma/serum (246 mOsm/kg; <275 mOsm/kg) dan hiperosmolaritas urin (437 mOsm/kg; >100 mOsm/kg). Pasien setuju untuk dilakukan pemeriksaan pungsi lumbal dan ditemukan cairan *xanthochromic*, keruh, dengan peningkatan predominasi sel mononuklear (80%), kadar glukosa CSS (44 mg/dL), kadar glukosa plasma (108 mg/dL), rasio glukosa CSS: plasma (0,44), dan peningkatan protein pada CSS (279 mg/dL).

Pemeriksaan BTA positif pada analisis CSS, sedangkan pemeriksaan gram dan tinta India tidak tampak bakteri atau sel ragi (Gambar 2). Pemeriksaan PCR MTB/NTM (*Polymerase Chain Reaction Mycobacterium tuberculosis and non-tuberculosis mycobacteria*) dari sampel CSS menunjukkan hasil terdeteksi *M. tuberculosis*. Status volume cairan tubuh pasien berupa euvolemia berdasarkan pemeriksaan fisik dengan nadi teratur, kuat, penuh, mukosa basah, tidak ada peningkatan JVP (*Jugular Vein Pressure*), dan output urin 0,95 cc/kgbb/jam. Sehingga pasien terdiagnosis METB definitif dengan *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* (SIADH), TB milier dan hipoalbuminemia. Untuk koreksi hiponatremia, tidak tampak perbaikan kadar natrium dengan terapi NaCl 0.9%, sehingga digantikan menjadi terapi NaCl 3%.

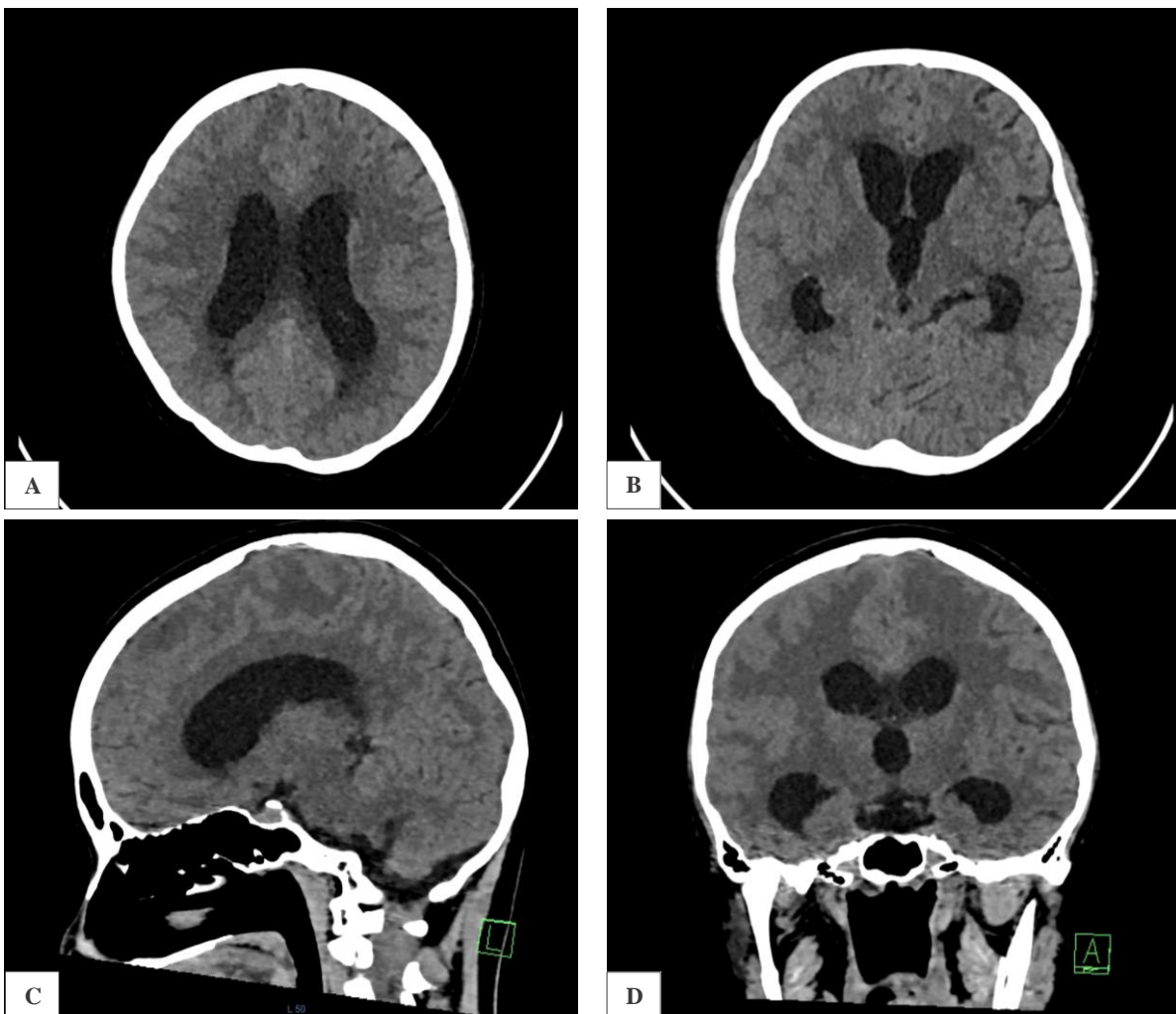
Untuk koreksi hipoalbuminemia pasien diberikan ekstrak *Ophiocephalus striatus* selama perawatan. Pasien diberikan pengobatan OAT intensif dalam bentuk lepasan sesuai dengan berat badan pasien, yang terdiri dari Rifampisin 600 mg, Isoniazid 225 mg, Pirazinamid 1200 mg, Etambutol 825 mg, secara oral, dan Streptomisin 500mg secara intravena setiap hari, deksametason 5mg sebanyak empat kali setiap hari secara intravena dengan dosis *tapering-off* sampai pemberian satu kali sehari secara per-oral, terapi suportif, dan dirawat selama 2 minggu dengan perbaikan klinis, yaitu perbaikan dari demam, nyeri kepala, keringatan, lemas, perbaikan hipoalbuminemia dan perbaikan imbalans elektrolit.

Satu minggu setelah perawatan kedua, pasien masuk ke IGD RS lagi dengan keluhan sering mengantuk, tidur terus menerus, sulit untuk dimengerti saat diajak bicara sejak 1 hari SMRS. Pasien mengeluhkan demam, nyeri kepala, disertai mual, dan muntah sebanyak dua kali sejak 1 hari SMRS. Pada pemeriksaan fisik masih ditemukan tanda-tanda vital dalam batas normal, GCS 12 (E3M5V4), kaku kuduk, parese N. Okulomotor dekstra dan Babinski kanan positif. Pada *CT scan* kepala nonkontras ditemukan ventrikulomegali dan penyempitan sisterna basalis dengan kesan hidrosefalus (Gambar 3). Pada pemeriksaan *CT scan*

kepala tanpa kontras, pada potongan aksial pada Gambar 3A tampak ventrikulomegali pada ventrikel lateralis, dan penyempitan sisterna basalis dengan kesan hidrosefalus; dan Gambar 3B tampak ventrikulomegali pada ventrikel lateralis dan ventrikel ketiga. Pada Gambar 3C terlihat potongan sagital, dan Gambar 3D terlihat potongan koronal yang menunjukkan gambaran ventrikulomegali dengan kesan hidrosefalus. Pasien diberi terapi OAT intensif, NaCl 3%, deksametason, asam valproat, terapi suportif dan pasien dirujuk untuk dilakukan tindakan pemasangan ventrikuloperitoneal (VP) *shunt*.



Gambar 2. Pemeriksaan Bakteri Tahan Asam (BTA).  
Gambar 2A dan 2B menunjukkan hasil pemeriksaan BTA positif pada sampel Cairan Serebrospinal.



Gambar 3. Hidrosefalus pada *CT scan* kepala tanpa kontras.

### 3. Pembahasan

Meningoensefalitis TB dapat ditandai oleh adanya demam, nyeri kepala, kaku kuduk, defisit neurologis, dan penurunan kesadaran. Berdasarkan *Medical Research Council* (MRC) pada tahun 1948, pasien ini dapat dikategorisasi sebagai MRC derajat dua, yaitu dengan SKG 11 – 14, atau SKG 15 dengan defisit neurologis fokal. Berdasarkan konsensus *International Tuberculous Meningitis Workshop* (2009), pasien ini termasuk dalam kriteria definitif meningitis TB karena oleh memenuhi satu atau lebih syarat dari kriteria diagnostik, yaitu pemeriksaan BTA positif pada sampel CSS dan pada pemeriksaan biomolekuler PCR MTB dari sampel CSS menunjukkan hasil terdeteksi *M. tuberculosis*.<sup>[2]</sup>

Reaksi paradoksikal pada tuberkulosis adalah perubahan keadaan menjadi buruk, setelah pasien mengalami perbaikan kondisi saat awal terapi.<sup>3</sup> Faktor risiko reaksi paradoksikal adalah kadar antigen tinggi, kondisi *immunocompromised*, dan reaksi inflamasi berlebihan. Faktor risiko *immunocompromised* berupa kondisi yang paling sering menimbulkan reaksi paradoksikal, dan kondisi tersering adalah karena koinfeksi pada pasien status HIV-positif. Pada pasien ini ditemukan status HIV-negatif, sehingga dapat dicurigai ada faktor lain yang dapat menimbulkan terjadinya reaksi paradoksikal pada pasien tersebut.<sup>[3,5,14]</sup> Beberapa faktor risiko yang dicurigai dapat mempengaruhi terjadinya reaksi paradoksikal adalah jenis kelamin perempuan, status HIV-positif, limfadenopati, dan perjalanan klinis yang lebih singkat.<sup>[3]</sup> Patofisiologi dari reaksi paradoksikal masih belum diketahui secara detail, namun dipengaruhi oleh fungsi imunologis, namun beberapa kondisi klinis seperti TB milier, hipoalbuminemia dan anemia berupa faktor risiko untuk terjadinya reaksi paradoksikal.<sup>[12]</sup> Reaksi paradoksikal pada umumnya terjadi pada 3 – 12 minggu setelah mulainya inisiasi OAT. Reaksi paradoksikal pada status HIV-negatif paling sering terjadi pada infeksi tuberkulosis pada sistem saraf pusat (SSP). Tatalaksana baku emas dari reaksi paradoksikal adalah tetap melanjutkan OAT dan penambahan kortikosteroid. Pemberian kortikosteroid sistemik pada umumnya menghasilkan perbaikan klinis yang cukup adekuat. Pada pasien ini perburukan klinis dikarenakan tekanan intrakranial yang meningkat akibat hidrosefalus sekunder, sehingga memerlukan tindakan invasif VP *shunt*.<sup>[5-7]</sup>

Hiponatremia berupa salah satu komplikasi yang cukup sering terjadi dengan diagnosis banding SIADH dan CSWS. Komplikasi tersebut sering terjadi pada gangguan neurologis seperti stroke, cedera kepala traumatik, *subarachnoid hemorrhage* (SAH), dan infeksi SSP contohnya pada tuberkulosis meningitis.<sup>[8,9]</sup> Pada pasien ini, sesuai dengan SIADH, ditemukan adanya hiponatremia 118 mmol/L (Na <135 mmol/L), hiposmolalitas serum 246 mOsm/kg (<280 mOsm/kg), peningkatan osmolalitas urin dengan nilai 437 mOsm/kg (>100 mOsm/kg). Tatalaksana berupa cairan hipertonik seperti NaCl 3% dengan dosis 0.5 – 1.0ml/kgbb/jam dan restriksi pemberian cairan merupakan tatalaksana awal untuk memperbaiki kadar natrium. Hipoalbuminemia berupa salah satu faktor risiko yang mempengaruhi reaksi inflamasi yang mempersulit proses penyembuhan dan luaran pasien dengan reaksi paradoksikal tuberkulosis. Beberapa faktor risiko lain berupa anemia dan limfopenia.<sup>[15]</sup>

Pada ilustrasi kasus ini pengobatan OAT dengan Isoniazid, Rifampicin, Etambutol dan Pirazinamid ditambahkan juga dengan Streptomisin untuk pengobatan METB karena Streptomisin mempunyai kemampuan penetrasi ke dalam BBB (*blood brain barrier*) yang lebih tinggi dibanding OAT yang lain.<sup>[14]</sup> Etambutol masih dapat diberikan pada OAT fase intensif, namun pentingnya peningkatan dosis rifampisin dan penambahan Streptomisin untuk menurunkan mortalitas pada kasus METB.<sup>[14]</sup>

Hipersomnolensia pada pasien mungkin berhubungan dengan gangguan diensefalon terkait hidrosefalus. Berdasarkan skoring *Vellore* (Tabel 1) untuk meningitis tuberkulosa dengan hidrosefalus, pasien diklasifikasikan sebagai derajat ketiga dengan penurunan kesadaran dan adanya defisit neurologi.<sup>[11,17]</sup>

Tabel 1. *Modified Vellore Grading* untuk meningitis tuberkulosis dengan hidrosefalus.<sup>[8,12]</sup>

Derajat	Deskripsi
I	GCS 15 Nyeri kepala, muntah, demam ± kaku kuduk. Tidak ada defisit neurologis
II	GCS 15 Terdapat defisit neurologis
III	GCS 9 - 14 Defisit neurologis dapat ditemukan ataupun tidak
IV	GCS 3 - 8 Defisit neurologis dapat ditemukan ataupun tidak

Hidrosefalus merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada infeksi METB. Hidrosefalus berupa tipe komunikans, atau nonobstruktif, yang disebabkan karena eksudat inflamatorik yang menghambat ruang subaraknoid (sisterna interpedunkular dan sisterna *ambient*) yang menyebabkan *scarring* dari ruang subaraknoid. Eksudat tersebut menghalangi granulasi araknoid yang menghambat reabsorpsi CSS. Inflamasi pada pleksus koroidalis dan ependima juga bisa menimbulkan peningkatan produksi CSS. Indikasi tindakan VP *shunt* diperlukan bila ada hidrosefalus yang tidak membaik dengan terapi.<sup>[10,11,15]</sup> Hidrosefalus dapat menjadi salah satu komplikasi yang bermanifestasi pada reaksi paradoksikal di METB. Menurut Singh AK, et al 2016, sebanyak 13 dari 44 (29.5%) pasien dengan METB mengalami reaksi paradoksikal dalam bentuk hidrosefalus, dan berupa salah satu prediktor prognosis kurang baik.<sup>[5]</sup> Ketepatan waktu pelaksanaan pemasangan VP *shunt* pada kasus METB dengan hidrosefalus sangat berperan untuk prognosis pasien. Bila terjadi keterlambatan dalam pemasangan VP *shunt*, prognosis dapat memburuk. Penting untuk diperhatikan bila timbul gejala perburukan hidrosefalus yang tidak berrespons terhadap terapi, dengan perburukan tanda seperti peningkatan tekanan intrakranial dengan adanya gejala nyeri kepala, muntah, penurunan kesadaran, gangguan berjalan, atau peningkatan volume cairan CSS dalam imaging berulang; hal itu menunjukkan respons terhadap terapi yang buruk dan memerlukan tindakan VP *shunt*.<sup>[13]</sup>

### 4. Kesimpulan

Meningoensefalitis tuberkulosis berupa infeksi SSP yang mempunyai perkembangan klinis yang cukup variatif dan memerlukan evaluasi diagnostik yang cukup lengkap untuk menentukan tatalaksana yang terbaik untuk pasien. Diagnosis definitif METB dibuat berdasarkan positif BTA dan PCR TB positif dari CSS. Variasi klinis seperti reaksi paradoksikal dapat terjadi pada pasien imunokompeten. Komplikasi seperti SIADH dan hidrosefalus dapat ditemukan pada kasus METB, yang dapatengaruhi luaran pasien. Tindakan VP *shunt* pada waktu yang tepat dapat memperbaiki prognosis pasien dengan METB dengan hidrosefalus.

### 5. Daftar Pustaka

- [1] Dodd PJ, Osman M, Cresswell FV, Stadelman AM, Lan NH, Thuong NTT, et al. The global burden of tuberculous meningitis in adults: A modeling study. *PLOS Glob Public Health*. 2021;1(12):e0000069.
- [2] Imran D, Estiasari R, Maharani K. Infeksi Tuberkulosis pada Susunan Saraf Pusat. Dalam: Aninditha T, Harris S, Wiratman W. Buku Ajar Neurologi, Volume 2. Edisi Kedua. Jakarta. Departemen Neurologi FKUI; 2022. h. 1039-43.
- [3] Tai MS, Nor HM, Kadir KAA, Viswanathan S, Rahmat K, Zain NRM, dkk. Paradoxical Manifestation is Common in HIV-negative Tuberculous Meningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(1):e1997.
- [4] Palacios CF, Saleeb PG. Challenges in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020;20:100164.
- [5] Singh AK, Malhotra HS, Garg RK, Jain A, Kumar N, Kohli N, dkk. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1):306.

- [6] Özer M, Özstirekci Y, Cengiz AB, Emiralioglu N, Dogru D, Oguz KK, dkk. A Case of Tuberculous Meningitis with Paradoxical Response in a 14-Year-Old Boy. *Case Reports in Infectious Diseases*. 2016. 1-6.
- [7] Geri G, Passeron A, Heym B, Arlet JB, Pouchot J, Capron L, dkk. Paradoxical reactions during treatment of tuberculosis with extrapulmonary manifestations in HIV-negative patients. *Infection*. 2013;41(2):537-43.
- [8] Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, dkk. Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front. Neurosci*. 2019;13:1170.
- [9] Gross P. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3(2):61-73.
- [10] Thavarajasingam SG, El-Khatib M, Rea M, Russo S, Lemcke J, Al-Nusair L, et al. Clinical predictors of shunt response in the diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochirurgica*. 2021;163:2641-72.
- [11] Yiek SH, Wong ASH. Challenges and Controversies in the Management of Tuberculous Meningitis with Hydrocephalus: A Systematic Review and Sarawak Institution's Experience. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2022;17(2):189-198.
- [12] Rajshekhar V. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis. *Neurology India*. 2009;57(4):368-74.
- [13] Nakao J, Fujita K, Ishii K, Akutsu Y, Hara T, Kamezaki T, dkk. Tuberculous meningitis with good outcome following appropriate timing of ventriculoperitoneal shunting for hydrocephalus. *Acute Med Surg*. 2022;9(1):e727
- [14] Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of Tuberculous Meningitis and its Complications. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(3):5.
- [15] Brown CS, Smith CJ, Breen RAM, Ormerod LP, Mittal R, Fisk M, et al. Determinants of treatment-related paradoxical reactions during anti-tuberculosis therapy: a case control study. *BMC Infectious Diseases*. 2013;16:479.
- [16] Volpe-Chaves CE, Lacerda MLGG, Castilho SB, Fonseca SSO, Saad BAA, Franciscato C, et al. Vertebral tuberculosis as a paradoxical reaction to the treatment of pulmonary and meningeal tuberculosis in an immunocompetent patient. *Medicine*. 2022;99(21):e20012.
- [17] Rajshekhar V. Three Decades of Vellore Grading for Tuberculosis Meningitis with Hydrocephalus: A Reappraisal. *Neurology India*. 2021;69(8):569-74