



Diagnosis dan Penanganan TB-IRIS Paradoksikal

Yovita Gotama,¹ Ketut Suryana²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, ²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Klinik Merpati, *Wangaya HIV Study Group (WHSG)*, *Allergy-Immunology Services Unit*, RSUD Wangaya, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi oportunistik yang sering terjadi pada pasien *human immunodeficiency virus* (HIV). TB-HIV masih menjadi beban kesehatan di seluruh dunia terutama di negara endemis TB seperti di Indonesia, sehingga meningkatkan mortalitas. Pasien HIV perlu diberi obat anti-retroviral (ARV) sedini mungkin, namun jika ada komorbid dengan TB sering terjadi reaksi sindrom pulih imun (*immune reconstitution inflammatory syndrome/IRIS*), sehingga dapat memperburuk klinis pasien dan meningkatkan mortalitas. TB-IRIS terbagi menjadi 2 kategori, yaitu TB-IRIS paradoksikal pada pasien yang telah mendapatkan terapi TB sebelumnya dan *unmasking* TB-IRIS pada pasien yang baru terdiagnosis TB setelah inisiasi ARV. Manifestasi klinis TB-IRIS meliputi perburukan gejala respirasi, konstitusional, serta munculnya lesi baru pada organ lain. Diagnosis TB-IRIS menuntut eksklusi terhadap kondisi lain seperti infeksi oportunistik atau kegagalan terapi TB. Strategi pencegahan meliputi skrining TB sebelum inisiasi ARV, pemilihan waktu pemberian ARV yang tepat, serta penggunaan *corticosteroid* seperti *prednisone* untuk menurunkan risiko perburukan. Penanganan TB-IRIS difokuskan pada terapi suportif, kontrol inflamasi, serta kelanjutan pengobatan ARV dan OAT. Dengan deteksi dini, pencegahan, dan tata laksana yang tepat, angka morbiditas dan mortalitas akibat TB-IRIS dapat ditekan secara signifikan.

Kata Kunci: HIV, IRIS, TB-IRIS, tuberkulosis.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is the most common opportunistic infection in patients with *human immunodeficiency virus* (HIV). TB-HIV is a global burden, especially in TB endemic countries, such as Indonesia, and increased mortality. Patients with HIV need antiretroviral drugs treatment as early as possible but comorbidity with TB carries a high-risk of *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS), which can worsen clinical condition and increase the mortality rate. TB-IRIS is divided into 2 categories, namely paradoxical TB-IRIS in patients who have previously received TB therapy and *unmasking* TB-IRIS in patients newly diagnosed with TB after initiation of ARV. Clinical manifestations of TB-IRIS include worsening respiratory and constitutional symptoms, as well as the appearance of new lesions in other organs. The diagnosis of TB-IRIS requires the exclusion of other conditions such as opportunistic infections or TB treatment failure. Prevention strategies include TB screening before ARV initiation, selection of the appropriate timing for ARV administration, and the use of corticosteroids such as *prednisone* to reduce the risk of worsening. Management of TB-IRIS focuses on supportive therapy, inflammation control, and continuation of ARV and OAT treatment. With early detection, prevention, and appropriate management, morbidity and mortality rates due to TB-IRIS can be significantly reduced. **Yovita Gotama, Ketut Suryana. Diagnosis and Management of Paradoxical TB-IRIS.**

Keywords: HIV, IRIS, TB-IRIS, tuberculosis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab kematian ke-10 di seluruh dunia. Pada tahun 2023, World Health Organization (WHO) memperkirakan populasi yang menderita TB sebanyak 10,6 juta, dan pada tahun 2019 sebanyak 251.000 kematian akibat TB terjadi pada penderita *human immunodeficiency virus* (HIV).^{1,2} Di Asia, prevalensi TB dengan ko-infeksi HIV sebesar 17,21%.³ WHO merekomendasikan penderita HIV untuk menjalani skrining terhadap TB aktif.¹

Dimulainya pengobatan sedini mungkin dengan anti-retroviral (ARV) pada penderita HIV terinfeksi TB dapat mengurangi kematian penderita dengan kadar CD4+ rendah serta dapat mengurangi insiden dan keparahan infeksi oportunistik,^{4,5} seperti *Mycobacterium avium complex* (MAC), *cytomegalovirus* (CMV), *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus* (KSHV), hepatitis C (HCV), hepatitis B virus, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, dan *Toxoplasma gondii*.⁵ Namun, pengobatan ARV juga dapat menyebabkan

perburukan klinis akibat adanya aktivasi sistem imun, sehingga terjadi produksi sitokin berlebihan yang menyebabkan sindrom pulih imun (*immune reconstitution inflammatory syndrome/IRIS*).⁵ Infeksi oportunistik yang paling sering terjadi adalah infeksi TB, sehingga disebut TB-IRIS.⁴ Diperlukan diagnosis serta strategi pencegahan dan penanganan yang tepat untuk mengurangi kejadian TB-IRIS.

TB-IRIS

Dua kategori yaitu TB-IRIS paradoksikal

Alamat Korespondensi email: yovita.gotama@gmail.com



pada penderita HIV yang inisiasi obat anti-tuberkulosis (OAT) dan *unmasking* TB-IRIS jika penderita sebelumnya tidak terdiagnosis TB hingga terjadinya sindrom pulih imun akibat diinduksi obat ARV yang memicu inflamasi.^{4,6} Pada TB-IRIS paradoksikal terjadi kondisi perburukan progresif atau ditemukan lesi TB baru secara klinis atau radiologis setelah inisiasi pengobatan ARV.⁷⁻⁹ TB-IRIS paradoksikal terjadi pada pasien terinfeksi TB-HIV dengan perbaikan karena sudah mendapat terapi OAT dan supresi virulensi yang efektif.^{7,8} Prevalensi TB-IRIS paradoksikal antara 4%-54%.^{10,11} TB-IRIS juga menyumbang 25% pasien rawat inap dan menyebabkan 2% kematian.⁵ Fenomena ini terjadi pada pasien TB-HIV yang baru inisiasi pengobatan OAT akibat adanya pelepasan berlebihan sitokin, umumnya dalam 3 bulan pertama.⁷ TB-IRIS sering salah terdiagnosis sebagai infeksi sekunder, gagal pengobatan OAT yang inadecuata, TB resisten obat, ataupun TB relaps.⁸

Beberapa faktor risiko predisposisi terjadinya TB-IRIS yaitu rendahnya kadar CD4+ sebelum dimulai pengobatan OAT (<50 sel/mm³), pendeknya interval antara pemberian ARV dan OAT, rasio CD4/CD8, tingginya *viral load*, TB diseminata, usia muda, jenis kelamin laki-laki, kadar hemoglobin, dan penggunaan agen biologik (anti-TNF α).^{4,6,7} Studi Coelho, *et al.*, (2024) menunjukkan faktor terjadinya TB-IRIS berkaitan dengan CD4 $\leq$ 100 sel/ μ , HIV RNA $\geq$ 500.000 kopi/mL, dan TB ekstraparu atau diseminata.¹² Pada hitung CD4+ rendah sekitar 40%-80% sering terjadi TB paru bersamaan dengan TB ekstraparu, seperti limfadenitis, pleuritis, perikarditis, meningitis, atau tuberkuloma sistem saraf pusat.¹³ Pada studi Gupta, *et al.*, dari 400 pasien positif HIV di India terdapat 38 pasien (9,5%) TB-IRIS, 31 pasien *unmasking* TB-IRIS, dan 7 pasien TB-IRIS paradoksikal. Manifestasi yang terbanyak yaitu meningitis TB (47,3%), TB paru (29,0%), dan limfadenopati abdominal (13,0%).¹⁴

Patogenesis

TB-HIV terjadi akibat adanya peningkatan kadar kompleks imun pada tahap awal dan berkaitan dengan terjadinya nekrosis jaringan yang dapat menyebabkan peningkatan jumlah bakteri. Interferon yang berlebihan akan menghambat efek imunoprotektif makrofag yang telah terinfeksi HIV terhadap infeksi *M. tuberculosis*, sehingga pertahanan terhadap infeksi menjadi kurang efektif dan

menyebabkan reaktivasi penyakit. TB-HIV juga mengaktivasi sistem imun sistemik akibat penurunan sel T CD4+.¹³

TB-IRIS terjadi akibat respons inflamasi berlebihan terhadap TB karena pemulihan sistem imun yang cepat. Ketika ARV dimulai, sistem imun mulai pulih dan meningkatkan jumlah sel T CD4+, namun respons inflamasi terhadap TB menjadi tidak terkendali. Respons inflamasi pada TB-IRIS melibatkan interaksi antara sistem imun bawaan dan adaptif. ARV memicu produksi sitokin seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, interferon-gamma, serta peningkatan aktivitas makrofag, neutrofil, sel sitotoksik seperti sel T CD8+ dan sel *natural killer*, yang juga berperan menyebabkan kerusakan jaringan akibat respons inflamasi berlebihan.^{11,15}

Diagnosis

Tidak ada pemeriksaan spesifik untuk mendiagnosis ataupun menyingkirkan diagnosis TB-IRIS, sehingga memerlukan kombinasi tanda dan gejala serta hasil laboratorium. Dapat dicurigai terjadi TB-IRIS jika: (1) Ada perbaikan gejala dan/atau temuan radiologi terkait TB setelah pemberian pengobatan OAT yang adekuat dalam jangka waktu tertentu, (2) Ada perburukan gejala dan/atau temuan radiologi terkait TB secara paradoksikal pada lokasi primer ataupun lokasi baru selama atau setelah pengobatan OAT, (3) Tidak ada kondisi yang mengurangi efikasi OAT (misalnya ketidakpatuhan minum obat, malabsorpsi obat, efek samping obat); (4) Mengeksklusi kemungkinan penyebab klinis lainnya.⁸

Berdasarkan *International Network for the Study of HIV-associated IRIS* (INSHI), diagnosis TB-IRIS paradoksikal memerlukan diagnosis TB terkonfirmasi dan reaksi akibat OAT, dengan minimal 1 dari 4 kriteria mayor atau 2 dari 3 kriteria minor serta tidak ada kemungkinan akibat penyebab lainnya.^{9,16}

1. Memenuhi kedua kriteria di bawah ini:^{9,15,17}

a. Diagnosis TB: harus memenuhi kriteria diagnosis WHO [bakteri tahan asam (BTA) positif atau negatif dan TB ekstrapulmoner] dan ditegakkan sebelum dimulai pengobatan ARV

b. Respons awal terhadap pengobatan OAT (sebelum inisiasi pengobatan ARV, kondisi pasien stabil atau perbaikan dengan

pengobatan TB yang sesuai)

2. Kriteria klinis seperti:

a. Manifestasi TB-IRIS harus dalam kurun waktu 12 minggu sejak inisiasi HAART, re-inisiasi, atau perubahan regimen akibat gagal pengobatan
b. Dibutuhkan minimal 2 kriteria klinis minor atau 1 kriteria mayor:

- Kriteria mayor: temuan radiologi pertama atau perburukan gambaran TB; timbulnya atau pembesaran kelenjar getah bening, atau keterlibatan jaringan lain atau *cold abscess*, timbulnya atau perburukan dari keterlibatan TB sistem saraf pusat)
- Kriteria minor: timbulnya atau perburukan gejala konstitusional seperti keringat malam, demam, atau penurunan berat badan; timbulnya atau perburukan nyeri perut yang disertai hepatomegali, splenomegali, peritonitis atau adenopati abdominal, timbulnya atau perburukan gejala respirasi seperti batuk, dispneu, atau stridor

3. Mengeksklusi penyebab lain yang mungkin menyebabkan perburukan klinis:

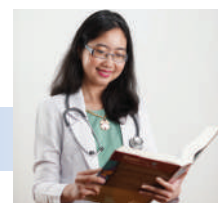
- Toksisitas atau reaksi obat
- Gagal pengobatan TB yang disebabkan oleh resistensi OAT
- Infeksi oportunistik atau neoplasma lainnya
- Ketidakpatuhan berobat terhadap OAT

Durasi median gejala TB-IRIS berkisar selama 1-3 bulan, namun pada beberapa kasus bisa berlangsung lebih lama yang disebut *prolonged* TB-IRIS yang berdurasi lebih dari 90 hari. Studi Bana, *et al.*, menunjukkan 40% pasien TB-IRIS mengalami gejala *prolonged* TB-IRIS dan sebanyak 6 dari 216 pasien mengalami gejala TB-IRIS hingga lebih dari 1 tahun. Studi ini juga menunjukkan bahwa keterlibatan kelenjar getah bening menjadi faktor risiko independen terjadinya *prolonged* TB-IRIS.¹⁸

Studi Narendran, *et al.*,² menunjukkan kombinasi pemeriksaan IL-6 dan *C-reactive protein* (CRP) memiliki sensitivitas deteksi 12% lebih tinggi pada IL-6 saja dan 16% lebih tinggi daripada CRP saja untuk menilai kejadian TB-IRIS.²

Pencegahan

Untuk menghindari TB-IRIS, pada pasien



yang akan inisiasi pengobatan ARV perlu ditanyakan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan rontgen toraks untuk deteksi adanya TB.¹⁰ Jika perlu dilakukan tes skrining TB seperti tes *interferon-gamma release assays* (IGRA) yang dilepaskan oleh sel T spesifik pada TB. Pemeriksaan IGRA memiliki nilai prediksi positif yang lebih tinggi (90,0%) dibandingkan dengan *tuberculin skin test* atau tes Mantoux (45,4%) karena tidak dipengaruhi oleh vaksinasi BCG (*Bacille Calmette-Guerin*).¹⁹ Di daerah tinggi kejadian TB-HIV dapat dilakukan pemeriksaan CRP dan lipoarabinomannan (LAM) yang merupakan tes skrining cepat, sensitif, dan murah.¹⁹

Dua strategi untuk menghindari kejadian TB-IRIS, yaitu: (1) Inisiasi pengobatan ARV setelah inisiasi 8-12 minggu pengobatan OAT, dan (2) *Prednisone* dosis sedang pada 4 minggu pertama pengobatan ARV.¹⁷ Pemberian ARV terlalu dini berisiko toksisitas seperti hepatotoksitas, reaksi kulit, gangguan ginjal, neuropati, dan neuropsikiatri akibat efek samping interaksi obat. Namun, penundaan pemberian ARV juga berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit terkait HIV dan kematian.³ Kejadian TB-IRIS dapat dicegah dengan pemberian obat ARV setelah 2-8 minggu dimulainya pemberian OAT, beberapa percobaan uji klinis juga menunjukkan bahwa jumlah CD4+ <50 sel/mm³ juga menurunkan angka kematian jika obat ARV dimulai 2 minggu setelah inisiasi pengobatan OAT.^{3,4} Studi telaah sistematis dan meta-analisis oleh Chelkeba, *et al.*, (2020) menunjukkan inisiasi terapi ARV berhubungan dengan kejadian TB-IRIS (RR = 1,83, p = 0,002) dan meningkatkan kematian (RR = 6,05, p = 0,04).³ Rekomendasi untuk inisiasi ARV dalam kurun waktu 2-4 minggu pada pasien dengan hitung CD4 <50 sel/ μ L dan tunda ARV hingga 8-12 minggu pada pasien dengan hitung CD4 >50 sel/ μ L.^{2,11,20}

Pilihan terapi TB-IRIS paradoksikal adalah *prednisone*. Studi Meintjes, *et al.*, di Afrika Selatan menunjukkan dari 240 partisipan, kejadian TB-IRIS pada 39 dari 120 penderita (32,5%) yang mendapat *prednisone* (dosis 40 mg/hari selama 14 hari dilanjutkan 20 mg/hari selama 14 hari) dan pada 56 dari 120 penderita (46,7%) yang mendapat plasebo (*relative risk*, 0,70; 95% *confidence interval* [CI], 0,51-0,96; p = 0,03) menunjukkan lebih sedikit kejadian TB-IRIS pada kelompok *prednisone*.²¹

Pemberian *corticosteroid* sistemik selama 4-6 minggu menghasilkan perbaikan dari beberapa bentuk TB-IRIS (pembesaran tuberkuloma intrakranial, obstruksi endobronkial) dan mengurangi sitokin inflamasi.⁸ Pemberian *prednisone* juga menghasilkan durasi rawat inap yang signifikan lebih pendek, mempercepat perbaikan gejala, meningkatkan skor kualitas hidup, dan perbaikan radiografi toraks.^{8,21} Pada studi Wouters, *et al.*, *prednisone* profilaksis selama 4 minggu pada pasien TB-HIV secara statistik menghasilkan perbaikan lebih awal dalam 4 minggu pertama dengan memperbaiki status kesehatan fisik dan kualitas hidup dibandingkan dengan kelompok plasebo yang baru perbaikan setelah 12 minggu.²²

Studi Meintjes, *et al.*, menunjukkan pasien TB-IRIS yang diberi *prednisone* 1,5 mg/kgBB per hari pada 2 minggu pertama kemudian 0,75 mg/kgBB per hari pada 2 minggu berikutnya dibandingkan dengan plasebo mengalami perbaikan gejala lebih awal, peningkatan skor *quality of life*, dan perbaikan rontgen toraks. Oleh karena itu, disarankan jika tidak ada kontraindikasi seperti sarkoma Kaposi ataupun diabetes melitus tidak terkontrol, semua pasien TB-IRIS perlu diberi dosis terapi *prednisone* 1,5 mg/kgBB/hari dan *tapering down* dalam 4 minggu atau sesuai klinis pasien.¹⁷ Pada studi Stek, *et al.*, didapatkan perbaikan fungsi paru yang diterapi dengan *prednisone* untuk mencegah TB-IRIS pada minggu ke-4, namun tidak ada perbaikan lebih lanjut jika dilanjutkan sampai minggu ke-12.²³

Terapi preventif TB (TPT) pada pengobatan ARV mengurangi insiden TB sebanyak 30% dan mengurangi angka kematian 35%-50%. Pada HIV dengan TB laten dapat diberikan *rifampentine* dan *isoniazid* 1 kali seminggu selama 12 minggu, *rifampicin* 1 kali sehari selama 4 bulan atau *isoniazid* dan *rifampicin* 1 kali sehari selama 3 bulan. Alternatif lainnya juga dapat diberikan *isoniazid* 1 kali sehari selama 6 hingga 9 bulan.¹⁹

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan defisiensi vitamin D dengan peningkatan risiko TB dan progresivitas penyakit HIV. Vitamin D dapat memberikan efek positif mengurangi bakteri dan *viral load* melalui peningkatan fungsi sel T dan menghambat berbagai sitokin proinflamasi

dan produksi *matrix metalloproteinase* (MMP), sehingga dapat mencegah kejadian IRIS.¹⁹ Suplementasi vitamin D pada TB-HIV juga dapat menghambat pertumbuhan serta replikasi *M. tuberculosis* serta menghambat replikasi virus HIV melalui produksi katelisin.²⁴ Hal ini dapat menjadi pertimbangan suplementasi vitamin D dalam pengobatan TB-HIV untuk meningkatkan hasil klinis dan mencegah kejadian TB-IRIS, namun diperlukan penelitian lebih lanjut.²⁴

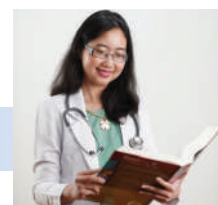
Strategi Manajemen TB-IRIS

Regimen ARV *efavirenz* ditambah 2 analog nukleos(t)ida termasuk *tenofovir* (TDF), *lamivudine* (3TC), *zidovudine* (AZT), *abacavir* (ABC), dan *emtricitabine* dengan OAT *rifampicin* merupakan terapi yang direkomendasikan untuk pasien TB-HIV.² Obat golongan terbaru *integrase strand transfer inhibitors* (INSTI) seperti *dolutegravir* (DTG) saat ini menjadi rekomendasi dengan dosis 50 mg 2 kali sehari diberikan bersamaan dengan *rifampicin*.²⁶ Efikasi dan keamanan DTG 50 mg 2 kali sehari lebih baik dibandingkan dengan *efavirenz*.¹⁹ Pengobatan OAT dan ARV pada TB-HIV juga perlu memperhatikan interaksi antar obat dan *monitoring* reaksi obat, paling sering terjadi hepatitis imbas obat.¹⁹

Corticosteroid berguna untuk mengurangi inflamasi dan menekan mediator imun pada TB-IRIS.²³ Penambahan glukokortikoid pada TB meningitis dan TB perikarditis dapat mengurangi angka kematian, namun berkaitan dengan efek samping kandidiasis oral, herpes simpleks, dan sarkoma Kaposi.¹⁷

Tindakan seperti aspirasi kelenjar getah bening, perikardiosentesis, parasentesis, dan torakosentesis kadang diperlukan untuk mengurangi gejala atau mengurangi komplikasi. TB-IRIS bukan indikasi untuk memperpanjang masa pengobatan OAT, kecuali pada pasien dengan abses atau tuberkuloma. Pengobatan ARV penting dilanjutkan, kecuali pada penyakit neurologik yang mengancam nyawa.¹¹

Salah satu terapi potensial lain untuk mencegah TB-IRIS adalah *doxycycline* dengan cara menghambat aktivitas neutrofil dan produksi MMP.⁴ Selain sebagai anti-mikroba, *doxycycline* juga berperan menekan sekresi TNF α . Terapi potensial lain mencegah IRIS pada TB-HIV adalah *maraviroc* dengan cara



menghambat *C-C chemokine receptor 5* (CCR5), yang berperan dalam amplifikasi respons imun dan hipersitokinemik; namun masih perlu penelitian lebih lanjut karena pada penggunaan ARV dengan atau tanpa *maraviroc* tidak ada perbedaan derajat keparahan ataupun waktu terjadinya IRIS.⁴ Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) dapat

mengurangi gejala simptomatik ringan pada TB-IRIS. Obat lain untuk penanganan TB-IRIS seperti imunomodulator (*thalidomide*, *TNF α inhibitors* seperti *adalimumab*, *infliximab*), antagonis leukotrien (seperti *montelukast*), *pentoxifylline*, dan *hydroxychloroquine* membutuhkan penelitian lebih lanjut.^{2,5}

Simpulan

TB-IRIS perlu didiagnosis dengan tepat dengan mengeksklusi penyebab lain. Pencegahan TB-IRIS meliputi skrining TB sebelum inisiasi pengobatan ARV, mempertimbangkan waktu yang tepat inisiasi obat ARV. *Corticosteroid*, seperti *prednisone*, telah terbukti mengurangi kejadian TB-IRIS serta komplikasinya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Blanc FX, Badje AD, Bonnet M, Gabillard D, Messou E, Muzoora C, et al. Systematic or test-guided treatment for tuberculosis in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2397–410. doi: 10.1056/NEJMoa1910708.
2. Le X, Shen Y. Advances in antiretroviral therapy for patients with human immunodeficiency virus-associated tuberculosis. *Viruses* 2024;16(4):494. doi: 10.3390/v16040494.
3. Chelkeba L, Fekadu G, Tesfaye G, Belayneh F, Melaku T, Mekonnen Z. Effects of time of initiation of antiretroviral therapy in the treatment of patients with HIV/TB co-infection: a systemic review and meta-analysis. *Ann Med Surg*. 2020;55(April):148–58. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.05.004>.
4. Ceva PM, Bekker LG, Hermans S. TB-IRIS pathogenesis and new strategies for intervention: Insights from related inflammatory disorders. *Tuberculosis* 2019;118(September):101863. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.101863>.
5. Vinhaes CL, Araujo-Pereira M, Tiburcio R, Cubillos-Angulo JM, Demitto FO, Akrami KM, et al. Systemic inflammation associated with immune reconstitution inflammatory syndrome in persons living with hiv. *Life (Basel)*. 2021 Jan 18;11(1):65. doi: 10.3390/life11010065.
6. Gaillat A, Calin R, Flandre P, Tubiana R, Valantin MA, Caumes E, et al. Increased risk of IRIS-associated tuberculosis in HIV-infected patients receiving Integrase Inhibitors. *Infect Dis Now*. 2021 Feb;51(1):90-3. doi: 10.1016/j.medmal.2020.09.005.
7. Narendran G, Jyotheeswaran K, Senguttuvan T, Vinhaes CL, Santhanakrishnan RK, Manoharan T, et al. Characteristics of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and its influence on tuberculosis treatment outcomes in persons living with HIV. *Int J Infect Dis*. 2020;98:261–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.097>.
8. Lanzafame M, Vento S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2016;3:6–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jctube.2016.03.002>.
9. Suryana K. A challenge in diagnosis of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (Tb-iris). *HIV AIDS (Auckl)*. 2020 Jul 21;12:263–9. doi: 10.2147/HIV.S254105.
10. Nayak B, Panda RK, Mohanty T, Sahu L. Incidence and pattern of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in patients on anti-retroviral therapy: an observational study. *Indian J Tuberc*. 2023;(xxxx):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.05.015>.
11. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, Yuquimpo K, Gakuru J, Cresswell F V, et al. Tuberculosis iris: pathogenesis, presentation, and management across the spectrum of disease. *Life (Basel)*. 2020 Oct 29;10(11):262. doi: 10.3390/life10110262.
12. Coelho LE, Chazallon C, Laureillard D, Escada R, N'Takpe JB, Timana I, et al. Incidence and predictors of tuberculosis-associated IRIS in people with HIV treated for tuberculosis: findings from reflate TB2 randomized trial. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(3):1–9. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae035>.
13. Goletti D, Pisapia R, Fusco FM, Aiello A, Van Crevel R. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and management of TB in patients with HIV and diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023 Apr 1;27(4):284–90. doi: 10.5588/ijtld.22.0685.
14. Gupta P, Tripathi AK, Singh KP, Jain A. Deciphering TB-IRIS in HIV patients: a comprehensive clinical and microbiological analysis. *MedRxiv [Internet]*. 2024. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.09.10.24313396v1.full.pdf>.
15. Mahadita GW, Somia IA. Patogenesis dan diagnosis immune reconstitution inflammatory syndrome tuberculosis. *Intisari Sains Medis* 2020;11(3):1492–9. doi: 10.15562/ism.v11i3.863.
16. Stek C, Buyze J, Menten J, Schutz C, Thienemann F, Blumenthal L, et al. Diagnostic accuracy of the INSHI consensus case definition for the diagnosis of paradoxical tuberculosis-IRIS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021 Apr 15;86(5):587–92. doi: 10.1097/QAI.0000000000002606.
17. Wasserman S, Barr D, Meintjes G. Clinical manifestations of HIV-associated tuberculosis in adults. *HIV and tuberculosis: a formidable alliance*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 73–97. doi:10.1007/978-3-030-29108-2_5.
18. Bana TM, Lesosky M, Pepper DJ, Plas H Van Der, Schutz C, Goliath R, et al. Prolonged tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: characteristics and risk factors. *BMC Infectious Diseases* 2016;16:518. doi: 10.1186/s12879-016-1850-2.
19. Yang Q, Han J, Shen J, Peng X, Zhou L, Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Med (United States)*. 2022;101(35):E30405. doi: 10.1097/MD.00000000000030405.
20. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(3):238–50. doi:



10.1007/s11904-012-0129-5.

21. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1915–25. doi: 10.1056/NEJMoa1800762.
22. Wouters E, Stek C, Swartz A, Buyze J, Schutz C, Thienemann F, et al. Prednisone for the prevention of tuberculosis-associated IRIS (randomized controlled trial): impact on the health-related quality of life. *Front Psychol*. 2022;13(October):1–13. doi: 10.3389/fpsyg.2022.983028.
23. Stek C, Allwood B, Bruyn E Du, Buyze J, Schutz C, Thienemann F, et al. The effect of HIV-associated tuberculosis, tuberculosis-IRIS and prednisone on lung function. *Eur Respir J*. 2020;55(3):0–9. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01692-2019>.
24. Ayelign B, Workneh M, Molla MD, Dessie G. Role of vitamin-D supplementation in TB/HIV co-infected patients. *Infect Drug Resist*. 2020;13:111–8. doi: 10.2147/IDR.S228336.