

LAPORAN KASUS BERBASIS BUKTI : KORTIKOSTEROID SEBAGAI TERAPI ADJUVAN MENINGITIS TUBERKULOSIS (MTB)

EVIDENCE BASED CASE REPORT : CORTICOSTEROID AS TUBERCULOUS MENINGITIS (TBM) ADJUNCTIVE THERAPY

Benedicta Amelia Widyatmoko

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya

E-mail: benedictaamelia25@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang. Meningitis tuberkulosis (MTB) adalah manifestasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebar secara hematogen dan mencapai susunan saraf pusat khususnya di lapisan meninges otak. Kortikosteroid sebagai terapi adjuvan MTB bekerja dalam mengurangi inflamasi dengan menekan beberapa gen inflamasi aktif. sebagai terapi adjuvan MTB.

Metode. Pencarian literatur sistematis dilakukan melalui database Google Scholar, PubMed, dan Cochrane. Studi yang memenuhi kriteria inklusi meliputi uji klinis acak atau meta-analisis, diterbitkan dalam bahasa Inggris, dan dilakukan dalam 10 tahun terakhir.

Hasil. Tinjauan ini mencakup 3 meta-analisis yang ketiganya menunjukkan adanya penurunan mortalitas pada penggunaan kortikosteroid sebagai terapi adjuvan, begitu pula dengan respon pengobatan yang lebih baik, insiden efek samping lebih rendah, dan penurunan defisit neurologis. Selain itu, kortikosteroid juga memberikan dampak signifikan terhadap parameter biokimia cairan serebrospinal.

Kesimpulan. Laporan kasus berbasis bukti ini menunjukkan efektivitas kortikosteroid sebagai terapi adjuvan MTB. Namun, peran kortikosteroid terhadap disabilitas dan defisit neurologis memerlukan evaluasi lebih lanjut, terutama dalam konteks terapi jangka panjang serta jenis, dosis, dan rute kortikosteroid yang memberikan efek terapi terbaik.

Kata kunci : deksametason, kortikosteroid, meningitis tuberkulosis, metilprednisolon, MTB, prednisolon

ABSTRACT

Background. Tuberculous meningitis (TBM) is a manifestation of *Mycobacterium tuberculosis* infection that spreads hematogenously and reaches the central nervous system, particularly the meningeal layers of the brain. Corticosteroids serve as an adjunctive therapy for TBM by reducing inflammation through the suppression of several active inflammatory genes.

Objective. To review and analyze the evidence regarding the role of corticosteroids as adjunctive therapy in TBM.

Methods. A systematic literature search was conducted using the Google Scholar, PubMed, and Cochrane databases. The inclusion criteria encompassed randomized controlled trials or meta-analyses, published in English within the last ten years.

Results. This review includes three meta-analyses, all of which indicate a reduction in mortality with the use of corticosteroids as adjunctive therapy, along with improved treatment response, lower incidence of adverse effects, and a decrease in neurological deficits. Additionally, corticosteroids have shown a significant impact on cerebrospinal fluid biochemical parameters.

Conclusion. This evidence-based case report highlights the effectiveness of corticosteroids as adjunctive therapy in TBM. However, their role in disability and neurological deficits requires further evaluation, particularly concerning long-term therapy, as well as the type, dosage, and route of corticosteroid administration that provide the most optimal therapeutic effects.

Keywords: corticosteroids, dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone, TBM, tuberculous meningitis

LATAR BELAKANG

Meningitis tuberkulosis (MTB) merupakan manifestasi infeksi tuberkulosis (TB) di susunan saraf pusat (SSP) yang paling sering. Penyakit ini menyebabkan adanya radang pada lapisan meninges otak akibat penyebaran secara hematogen bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Proporsi prevalensi MTB dari semua kasus TB bervariasi berdasarkan prevalensi TB lokal, pada daerah dengan beban TB yang tinggi prevalensi MTB sekitar 10% dibandingkan dengan daerah yang prevalensi TB rendah yaitu 1%.¹ Berdasarkan *Global TB Report 2023*, Indonesia berada pada posisi kedua dengan beban kasus TB terbanyak di dunia setelah India.² Studi sebelumnya melaporkan bahwa MTB mewakili rata-rata 15,3% dari semua pasien dengan meningitis. MTB merupakan bentuk TB yang paling berat, menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi dengan perkiraan 42% pasien meninggal atau menderita gejala neurologis dan komplikasi.³ Namun pada pasien dengan positif HIV angka kematiannya mencapai 70%.⁴ Individu yang termasuk dalam risiko tinggi terkena MTB yaitu pasien dengan defisiensi imun yang disebabkan oleh penuaan, malnutrisi, atau gangguan seperti HIV dan kanker.⁵

Rekomendasi WHO sebagai tatalaksana utama TB dengan pemberian regimen 2RHZE/4HR dan regimen ini juga diterapkan pada MTB.⁶ Namun, regimen jangka pendek 6 bulan ini dilaporkan berhubungan dengan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dan insiden gejala neurologis yang lebih tinggi. *British Infection Society* merekomendasikan bahwa pengobatan

untuk MTB harus setidaknya 1 tahun.⁷ Selain itu, dalam *Guideline WHO* disebutkan pasien MTB harus diberikan terapi kortikosteroid adjuvan awal dengan deksametason atau prednisolon yang dikurangi secara bertahap selama 6–8 minggu (*strong recommendation, moderate certainty of evidence*).⁶ Kortikosteroid bekerja dalam mengurangi inflamasi dengan menekan beberapa gen inflamasi aktif (sitokin pro-inflamasi dan kemokin, mediator inflamasi, molekul adhesi, enzim inflamasi, dll).⁸ Meta-analisis sebelumnya yang mencakup beberapa uji acak terkontrol (RCT) menunjukkan bahwa terapi adjuvan kortikosteroid dapat menurunkan tingkat mortalitas pada pasien meningitis tuberkulosis (MTB). Namun, bukti mengenai peran kortikosteroid dalam meningkatkan kelangsungan hidup jangka panjang dan mengurangi defisit neurologis yang menyebabkan disabilitas masih terbatas. Selain itu, penelitian mengenai pilihan kortikosteroid serta regimen dosisnya juga masih terbatas. Oleh karena itu, penulis menyusun Evidence-Based Case Report (EBCR) ini untuk mengevaluasi penggunaan kortikosteroid secara lebih mendalam.

ILUSTRASI KASUS

Pasien perempuan usia 18 tahun datang dengan demam 7 hari, mual dan muntah. Pasien juga mengalami penurunan BB dan anoreksia. Pada hari-rawat 3 pasien mengalami cefalgia, nyeri dan kaku leher dengan NPRS 8/10, serta mengalami kejang fokal selama 10 detik tanpa demam, disertai penurunan kesadaran. Pasien juga mengeluhkan adanya diplopia dan fotofobia. Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran compos

Tabel 1. Penelusuran Literatur

<i>Search Engine</i>	<i>Metode Penelusuran</i>	<i>Jumlah Artikel Didapat</i>	<i>Artikel Relevan</i>
Google scholar	“Dexamethasone” OR” Methylprednisolone” OR ”Prednisone” OR ”Corticosteroid” AND ”Tuberculous Meningitis”	24	10
Pubmed	“Dexamethasone” OR” Methylprednisolone” OR ”Prednisone” OR ”Corticosteroid” AND ”Tuberculous Meningitis”	10	2
Cochrane	“Dexamethasone” OR” Methylprednisolone” OR ”Prednisone” OR ”Corticosteroid” AND ”Tuberculous Meningitis”	1	1

mentis GCS E4M6V5, tanda-tanda vital stabil, indeks massa tubuh (IMT) kategori underweight. Pemeriksaan saraf kranialis didapatkan paresis N.VI dimana gerak bola mata asimetris, oculi sinistra (OS) sinistra ke arah lateral (-). Terdapat tanda rangsang meningeal (TRM) berupa kaku kuduk (+), Lasegue sign (+/+).

Pemeriksaan penunjang hematologi menunjukkan anemia, leukopenia. GDS menunjukkan hiperglikemia. dilakukan pungsi lumbal dan diperiksa analisa cairan serebrospinal (CSS), didapatkan peningkatan leukosit, dominasi MN, peningkatan protein, glukosa CSS/plasma $54/226 = 0,23 (<50\%)$. Ro thorax memberikan gambaran TB milier. CT scan kepala non kontras menunjukkan tidak tampak infark, perdarahan maupun SOL pada intrakranial. Total Marais score = 13 (probable Meningitis TB), TDSI = -5 (kemungkinan meningitis TB). Pasien mendapatkan terapi OAT dan deksametason 0,4 mg/kgBB/hari selama 7 hari yang kemudian dosisnya akan ditapering off.

PERTANYAAN KLINIS

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, rumusan pertanyaan klinis yang diajukan : Bagaimana efektivitas peran kortikosteroid terhadap morbiditas/mortalitas/prognosis pasien dengan MTB?

P : Pasien TB meningitis

I : Deksametason atau kortikosteroid lain

C : Plasebo atau jenis kortikosteroid yang berbeda

O : Morbiditas/mortalitas/prognosis

METODE

Pencarian literatur dilakukan pada *search engine PubMed, Cochrane, dan Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci : “Dexamethasone” OR” Methylprednisolone” OR ”Prednisone” OR ”Corticosteroid” AND ”Tuberculous Meningitis” beserta sinonim dan istilah terkait. Adapun kriteria inklusi mencakup studi yang berjenis RCT, meta analisis atau tinjauan sistematis, ditulis dalam bahasa inggris, dan dipublikasi 10 tahun terakhir. Pelusuran literatur dengan metode tersebut didapatkan 35 artikel, 13 artikel diantaranya merupakan literatur yang relevan berupa RCT, meta analisis atau tinjauan sistematis. Setelah mempertimbangkan duplikasi artikel dan uji klinis yang telah termasuk dalam meta-analisis terpilih, didapatkan 3 studi meta analisis.

Hasil Literatur 1 (Prasad K, Singh MB, Ryan H)⁹

Meta analisis ini terdiri dari 9 studi dengan total pasien 1.337 (687 orang menerima kortikosteroid dan 650 tanpa kortikosteroid). Dari 687 pasien dalam kelompok kortikosteroid, 97 diantaranya menerima prednisolon, 33 orang menerima metilprednisolon, dan selebihnya yaitu 556 orang menerima deksametason. Hasil yang disajikan pada meta analisis ini yaitu : mortalitas, defisit neurologi, disabilitas, dan hasil jangka panjang lima tahun. Setiap studi memiliki definisi disabilitas masing-masing diantaranya : hidrosefalus, hemiparesis, penurunan penglihatan, dan fungsi aktivitas

Tabel 1. Telaah kritis meta-analisis berdasarkan *Oxford CEBM Critical Appraisal Tool*

Parameter	Literatur 1 (Prasad K, dkk)	Literatur 2 (Wei W, dkk)	Literatur 3 (Ansa N, dkk)
Kejelasan pertanyaan penelitian (PICO)	Pertanyaan yang diteliti adalah efek kortikosteroid sebagai tambahan pada terapi antituberkulosis untuk meningitis tuberkulosis, terutama pada hasil kematian dan kecacatan neurologis.	Efektivitas terapi kombinasi antituberkulosis dan deksametason dalam menangani pasien dengan MTB	Efektivitas terapi steroid tambahan dalam mengurangi mortalitas, efek samping, dan meningkatkan hasil klinis pada pasien meningitis tuberkulosis dibandingkan terapi konvensional. Jurnal ini terutama melibatkan beberapa RCT terbaru hingga 2024.
Strategi pencarian yang komprehensif	Pencarian dilakukan melalui basis data utama seperti MEDLINE, EMBASE, dan <i>Cochrane Central</i> hingga Maret 2016.	Penelusuran artikel dengan PubMed, Web of Science, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang Database. Artikel yang digunakan ialah yang dipublikasi tahun 2000-2021	Pencarian artikel melalui PubMed, Elsevier's Scopus, dan Cochrane's CENTRAL. Serta <i>trial</i> internasional melalui ClinicalTrials.gov and WHO International Clinical Trials Registry Platform hingga April 2024.
Kriteria inklusi dan eksklusi	Studi yang disertakan adalah RCT dengan kriteria: perbandingan kortikosteroid plus terapi antituberkulosis dengan terapi antituberkulosis saja, dengan hasil kematian atau kecacatan neurologis. Kriteria eksklusi : studi selain RCT	Penelitian menetapkan kriteria yang jelas, seperti penggunaan hanya RCT atau penelitian kohort dengan subjek pasien yang memenuhi kriteria diagnostik MTB. Kriteria eksklusi : artikel <i>review</i> , laporan kasus, dan abstrak, publikasi yang terdapat duplikasi, ketidakmampuan memperoleh data yang asli	Kriteria inklusi : pasien MTB belum menrima pengobatan anti-MTB, kortikosteroid sebagai terapi tambahan, desain studi RCT, Kriteria eksklusi : hanya pada populasi pediatrik, artikel ulasan, laporan kasus, seri kasus, editorial, korespondensi, dan studi satu kelompok, prapublikasi, studi berbasis hewan, dan studi non-Inggris.
Kejelasan kriteria penilaian kualitas penelitian	Penilaian kualitas menggunakan <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i>	Penilaian kualitas dilakukan melalui kriteria inklusi dan eksklusi, analisis sensitivitas dan heterogenitas, serta identifikasi keterbatasan penelitian	Penilaian kualitas menggunakan <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i>
Kesamaan hasil antar penelitian	Tidak terdapat heterogenitas yang signifikan ($I^2 < 50\%$)	Tidak terdapat heterogenitas yang signifikan ($I^2 = 0.00\%$)	Tidak terdapat heterogenitas yang signifikan ($I^2 = 0-11\%$)
Hasil penelitian	Hasil utama: Kortikosteroid mengurangi risiko kematian sekitar 25% (RR 0.75, CI 95% 0.65-0.87, bukti berkualitas tinggi). Kecacatan neurologis: Tidak ada perbedaan yang signifikan (RR 0.92, CI 95% 0.71-1.20, bukti berkualitas rendah). Efek jangka panjang: Keuntungan kortikosteroid pada kelangsungan hidup tidak terlihat setelah 5 tahun. (RR 0,54 vs. 0,51; p = 0,51)	Hasil utama : Tingkat respons pengobatan lebih tinggi pada kelompok dexamethasone (OR = 2.25, CI 95%: 1.71–2.97). Insiden efek samping lebih rendah dibanding kelompok kontrol (OR = 0.67, CI 95%: 0.48–0.94). Parameter CSF menunjukkan perbaikan signifikan, seperti penurunan protein dan peningkatan kadar klorida.	Hasil utama : Mortalitas menurun signifikan pada kelompok steroid (RR 0.84, CI 95%: 0.75–0.94, p < 0.05). Risiko efek samping juga menurun (RR 0.90, CI 95%: 0.83–0.98, p = 0.03). Tidak ada perbedaan signifikan dalam risiko defisit neurologis jangka pendek.

Tabel 2. Rangkuman Studi yang Terinklusi

Parameter	Literatur 1 (Prasad K, dkk)	Literatur 2 (Wei W, dkk)	Literatur 3 (Ansa N, dkk)
Desain studi	Meta-analisis	Meta-analisis	Meta-analisis
Jumlah studi	9	11	10
Subjek	1.337 pasien dewasa dan anak-anak dengan MTB	1.285 pasien dewasa dan anak-anak dengan MTB	1.278 pasien dewasa dan anak-anak dengan MTB
Intervensi	OAT + kortikosteroid (deksametason, metilprednisolon, prednisolon)	OAT + deksametason	OAT + kortikosteroid (deksametason, metilprednisolon, prednisolon)
Kontrol	OAT tanpa kortikosteroid dengan/tanpa plasebo	OAT tanpa kortikosteroid dengan/tanpa plasebo	OAT tanpa kortikosteroid dengan/tanpa plasebo
Hasil	Mortalitas, defisit neurologi, disabilitas, dan hasil jangka panjang	Tingkat respons pengobatan, kejadian efek samping, dan parameter biokimia dalam cairan serebrospinal (CSF)	Mortalitas, defisit neurologi, risiko efek samping, dan efikasi klinis
Ringkasan	Penurunan mortalitas hingga 25%. Tidak ada efek signifikan pada hasil lainnya.	Respon pengobatan lebih baik, insiden efek samping lebih rendah, dan perbaikan signifikan pada parameter CSF.	Penurunan mortalitas yang signifikan, risiko efek samping menurun, dan perbaikan efikasi klinis. Penurunan defisit neurologis setelah follow-up 5 tahun.

sehari-hari. Studi ini menemukan bahwa analisis gabungan dari sembilan uji coba (termasuk dua yang belum diterbitkan) menunjukkan 25% lebih sedikit kematian dengan kortikosteroid (RR 0,75; 95% CI 0,65–0,87; 1337 peserta). Studi terbesar dilakukan di Vietnam dengan 545 pasien, di mana pengobatan menggunakan deksametason menurunkan risiko kematian (RR 0,69; 95% CI 0,52–0,92; $p = 0,01$). Data jangka panjang dari studi ini menunjukkan tren peningkatan kelangsungan hidup yang tidak signifikan pada dua tahun pertama (RR 0,63 vs. 0,55; $p = 0,07$), sementara pada lima tahun, tingkat kelangsungan hidup serupa (RR 0,54 vs. 0,51; $p = 0,51$). Delapan uji coba melaporkan defisit neurologis yang menyebabkan disabilitas. Baik pada kelompok intervensi maupun kontrol, jumlah kasus lebih sedikit dibandingkan kematian, dan tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam periode tindak lanjut 2–24 bulan (RR 0,92; 95% CI 0,71–1,20; 8 uji coba, 1314 peserta).

Literatur 2 (Wei W, dkk)¹⁰

Meta-analisis ini mencakup 11 studi dengan total 1.285 pasien yang mengevaluasi efektivitas deksametason pada pasien meningitis tuberkulosis (MTB). Hasil penelitian

menunjukkan bahwa pengobatan dengan deksametason secara signifikan lebih efektif dibandingkan dengan obat antituberkulosis konvensional (OR = 5,93; CI 95%: 3,25–10,84; $P < 0,001$) dan plasebo (OR = 1,56; CI 95%: 1,13–2,2; $P < 0,007$). Selain itu, tujuh studi melaporkan efek deksametason terhadap parameter biokimia cairan serebrospinal pasien MTB, yang mencakup jumlah sel, kandungan protein, kadar glukosa, dan kadar klorida. Setelah pengobatan dengan deksametason, jumlah sel dalam cairan serebrospinal secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (SMD = -3,46; CI 95%: -4,83 hingga -2,12; $P < 0,001$), begitu pula kandungan protein (SMD = -2,90; CI 95%: -3,57 hingga -2,22; $P < 0,001$) dan kadar glukosa (SMD = -1,89; CI 95%: -2,62 hingga -1,15; $P < 0,001$). Sebaliknya, kadar klorida meningkat secara signifikan setelah terapi (SMD = 1,13; CI 95%: 0,07 hingga 2,20; $P = 0,04$). Temuan ini menunjukkan bahwa deksametason tidak hanya lebih efektif secara klinis dibandingkan terapi konvensional dan plasebo, tetapi juga memberikan dampak signifikan terhadap parameter biokimia cairan serebrospinal pasien MTB.

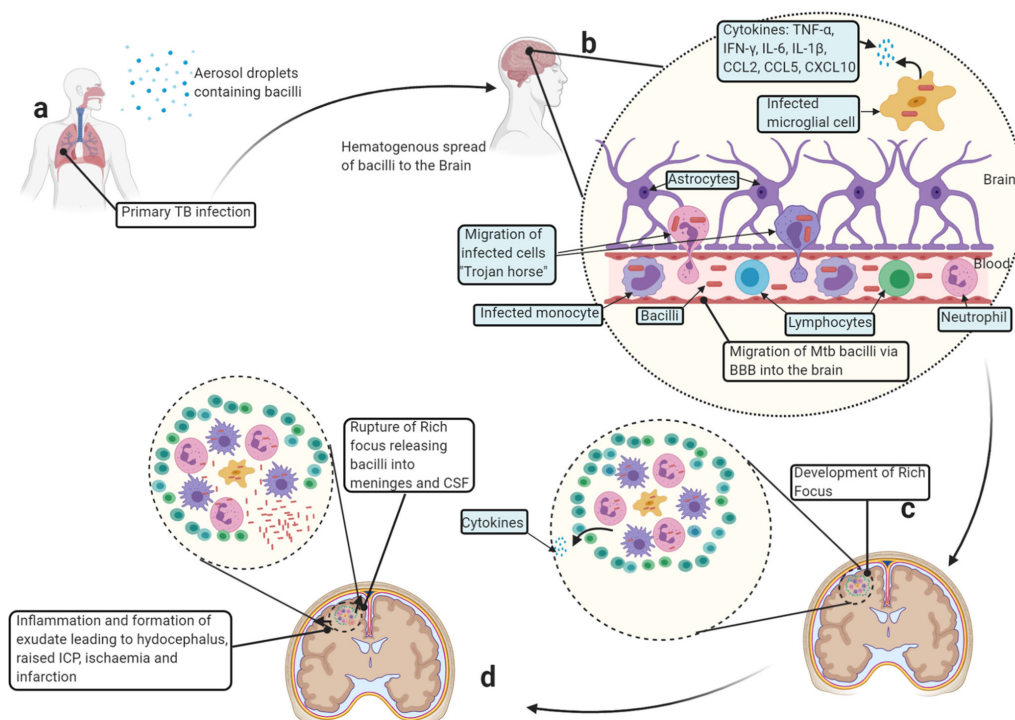
Literatur 3 (Ansa N, dkk)¹¹

Meta analisis ini mencakup 10 penelitian berbasis RCT dengan total pasien yaitu 1.278 yang terdiri atas kelompok intervensi (menerima terapi steroid) dan kelompok kontrol (terapi konvensional saja). Pada jurnal ini tidak hanya mencakup studi yang menggunakan deksametason sebagai steroid, terdapat 2 studi menggunakan metilprednisolon, dan 1 studi dengan prednisolon. Hasil utama menunjukkan adanya penurunan mortalitas yang signifikan pada kelompok yang menerima terapi steroid dibandingkan kelompok kontrol (RR 0.84, CI 95%: 0.75–0.94, $p < 0.05$). Sedangkan perannya terhadap penurunan defisit neurologis, pada follow up < 2 tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara dua kelompok (RR: 0.92 CI 95%: 0.66–1.28; $p = 0.60$; $I^2 = 44\%$), namun pada follow up yang lebih panjang terdapat penurunan yang signifikan (RR: 0.81; CI 95%: 0.68–0.97; $p = 0.02$; $I^2 = 0\%$). Risiko efek samping juga menurun pada kelompok terapi steroid (RR 0.90, CI 95%: 0.83–0.98, $p = 0.03$). Efikasi klinis menunjukkan perbaikan yang signifikan pada kelompok terapi steroid dibandingkan dengan kelompok kontrol (RR: 1.16; CI 95%: 1.02–1.31; $p = 0.02$).

Diskusi

Meningitis tuberkulosis (MTB) merupakan bentuk paling berat dari tuberkulosis dengan tingkat mortalitas yang tinggi, durasi penyakit yang panjang, serta berpotensi menyebabkan sekuele neurologis berat. Proses patologis MTB dimulai dari pelepasan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ke ruang subaraknoid atau sistem ventrikel melalui pecahnya lesi tuberkulosis (Rich foci), yang memicu infeksi granulomatosa dan inflamasi meninges. Respon inflamasi *host* menghasilkan eksudat tebal di dasar otak, yang berkontribusi pada komplikasi berat dan prognosis yang buruk.¹

Selain terapi antituberkulosis (OAT), kortikosteroid telah lama digunakan sebagai terapi adjuvan untuk mengurangi inflamasi intracerebral. Kortikosteroid, seperti deksametason, bekerja dengan mengikat reseptor glukokortikoid pada makrofag dan sel lainnya, menghambat transkripsi mediator inflamasi, serta menyeimbangkan faktor proinflamasi dan antiinflamasi, seperti leukotrien A4 hidrolase (LTA4H). Studi genetik menunjukkan bahwa respon terhadap kortikosteroid dipengaruhi oleh polimorfisme gen LTA4H. Pada pasien dengan genotipe TT (hiperinflamasi), kortikosteroid



Gambar 1. Patogenesis Meningitis Tuberkulosis¹

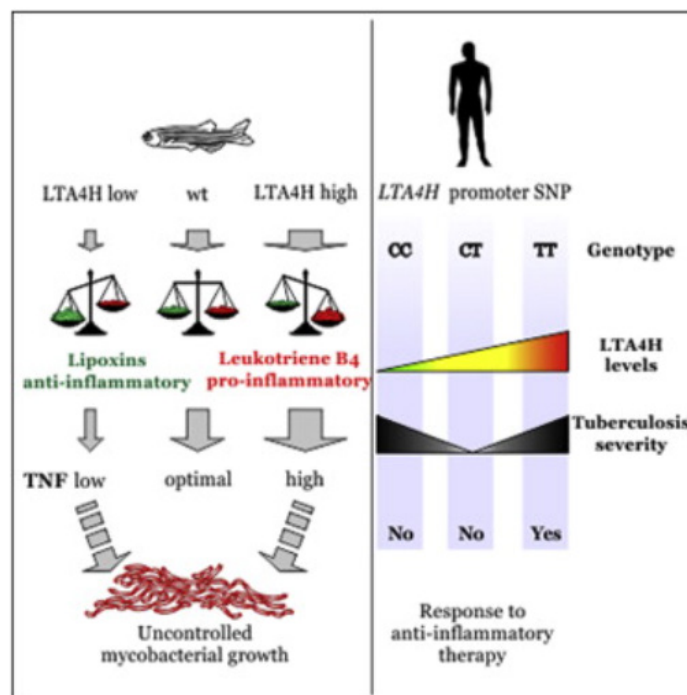
memberikan manfaat signifikan, sedangkan pada genotipe CT atau CC (hipoinflamasi), kortikosteroid dapat menjadi tidak bermanfaat atau bahkan merugikan.^{12, 13}

Ketiga meta-analisis yang dibahas dalam tinjauan ini menunjukkan bahwa kortikosteroid, terutama deksametason, efektif dalam menurunkan mortalitas pada MTB. Prasad K, dkk melaporkan penurunan mortalitas sebesar 25% (RR 0,75; 95% CI: 0,65–0,87), sedangkan Ansa N, dkk mencatat penurunan risiko mortalitas (RR 0,84; 95% CI: 0,75–0,94) dan efek samping (RR 0,90; 95% CI: 0,83–0,98). Wei W, dkk menambahkan bahwa deksametason tidak hanya lebih efektif secara klinis dibandingkan terapi konvensional dan plasebo (OR = 5,93; 95% CI: 3,25–10,84), tetapi juga memberikan dampak signifikan terhadap parameter biokimia cairan serebrospinal, seperti penurunan jumlah sel dan protein, serta peningkatan kadar klorida, yang mendukung mekanisme pengurangan inflamasi.^{9,10,11}

Deksametason paling sering digunakan dalam studi karena ketersediaannya yang luas, harga yang terjangkau, serta bukti yang mendukung penggunaannya lebih

banyak dibandingkan kortikosteroid lain.¹⁵ Deksametason memiliki potensi antiinflamasi lima hingga enam kali lebih kuat dibandingkan prednisolon dan diklasifikasikan sebagai kortikosteroid kerja panjang dengan waktu paruh biologis 36–72 jam, dibandingkan prednisolon yang memiliki waktu paruh 12–36 jam.¹⁶ Selain itu, deksametason mampu mengurangi permeabilitas vaskular, meredakan edema serebral, memperbaiki suplai darah otak, dan menghambat aktivitas mediator inflamasi.¹⁰

Namun, hingga saat ini, uji klinis yang menunjukkan keunggulan salah satu agen steroid dibandingkan yang lain, maupun keunggulan salah satu rute pemberian pada MTB masih terbatas.¹⁷ Meta-analisis Ansa N, dkk mencatat adanya heterogenitas akibat variasi jenis kortikosteroid yang digunakan, seperti deksametason, metilprednisolon, dan prednisolon, serta perbedaan regimen dosis.¹¹ Pada literatur 1 (Prasad K, dkk) dan literatur 3 (Ansa N, dkk) terdapat 1 uji klinis RCT yang sama yaitu oleh Malhotra, 2009 yang membandingkan penggunaan deksametason IV selama 8 minggu dengan metilprednisolon IV selama 5 hari, dimana hasil utama yang



Gambar 2. Peran Polimorfisme Gen LTA4H Terhadap Respon Terapi Anti-inflamasi¹⁴

	MRC stage II and III			MRC stage I		
	Thwaites regime*	OOD arm	DOD arm	Thwaites regime	OOD arm	DOD arm
Week 1	0.4 mg/kg IV (20-24 mg/day)	24 mg (6 mg IV QID)		0.3 mg/kg IV (15-18 mg/day)	16 mg (4 mg IV QID)	
Week 2	0.3 mg/kg IV (15-18 mg/day)	18 mg (6 mg IV BD + 6 mg oral OD) for 3 days → 18 mg (6 mg IV OD +6 mg oral BD) for 3 days	18 mg (6 mg oral TDS)	0.2 mg/kg IV (10-12 mg/day)	10 mg (4 mg IV BD +2 mg oral OD) for 3 days → 10 mg oral single tablet	10 mg oral single tablet
Week 3	0.2 mg/kg IV (10-12 mg/day)	10 mg oral single tablet		0.1 mg/kg IV (5-6 mg/day)	6 mg oral single tablet	
Week 4	0.1 mg/kg IV (5-6 mg/day)	6 mg oral single tablet		3 mg/day	3 mg/day	
Week 5	4 mg/day	4 mg/day		2 mg/day	2 mg/day	
Week 6	3 mg/day	3 mg/day		1 mg/day	1 mg/day	
Week 7	2 mg/day	2 mg/day				
Week 8	1 mg/day	1 mg/day			Stop steroid	
Week 9				Stop steroid		

BD: twice daily (bis die); DOD: direct oral dexamethasone; IV: intravenous; MRC: Medical Research Council; OD: once daily; OOD: overlap oral dexamethasone; QID: four times a day (quarter in die); TDS: three times a day (ter in die); *[7].

Gambar 3. Regimen Dosis Deksametason¹⁷

diukur adalah kematian atau disabilitas berat setelah *randomization*. Hasilnya menunjukkan meskipun terdapat penurunan kematian dan disabilitas pada setiap kelompok kortikosteroid, namun tidak mencapai signifikan secara statistik. Di antara pasien yang meninggal dalam jangka waktu 10 bulan setelah *randomization*, waktu rata-rata hingga kematian (pasca *randomization*) adalah 8,8 bulan pada kelompok deksametason, 8,2 bulan pada kelompok metilprednisolon, dan 7,1 bulan pada kelompok kontrol ($P > 0,05$).¹⁸

Adapun protokol pemberian steroid yang digunakan secara luas dalam praktik klinis yaitu protokol dari Thwaites et al dimana pada MTB stadium 1 menggunakan deksametason intravena (IV) selama 3 minggu, dan untuk MTB stadium 2 dan 3, mereka menggunakan deksametason IV selama 4 minggu. Deksametason intravena diikuti oleh deksametason oral selama 4 minggu pada pasien MTB stadium 1 hingga stadium 3. Namun, arena MTB sebagian besar menyerang orang-orang dengan latar belakang sosial ekonomi rendah, banyak dari pasien ini tidak sanggup membayar biaya rawat inap yang lama.^{9,19} Terdapat suatu studi RCT yang meneliti regimen pemberian kortikosteroid dengan membandingkan *overlap oral dexamethasone* (OOD) dengan *direct oral dexamethasone* (DOD) yang didapatkan hasilnya memiliki luaran yang serupa pada keduanya. Hal tersebut dapat menjadi pertimbangan bahwa konversi langsung ke steroid oral sama efisiennya dengan OOD

sehingga dapat mengurangi durasi rawat inap di rumah sakit.¹⁷ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan jenis kortikosteroid yang paling efektif, dosis optimal, dan rute pemberian terbaik untuk meningkatkan hasil klinis pada pasien MTB.

Kesimpulan

Dari tinjauan kasus berbasis bukti ini, secara keseluruhan, terapi kortikosteroid memberikan manfaat klinis yang penting pada MTB, terutama dalam menurunkan mortalitas dan memperbaiki parameter biokimia cairan serebrospinal. Namun, peran kortikosteroid terhadap disabilitas dan defisit neurologis memerlukan evaluasi lebih lanjut, terutama dalam konteks terapi jangka panjang. Serta diperlukannya studi lebih lanjut mengenai jenis kortikosteroid serta regimennya dalam memberikan efek terapi yang terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Manyelo CM, Solomons RS, Walzl G, Chegou NN. Tuberculous meningitis: Pathogenesis, immune responses, diagnostic challenges, and the potential of biomarker-based approaches. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021 Feb 18;59(3). doi:10.1128/jcm.01771-20
2. Gerakan Indonesia Akhiri TBC [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 19]. Available from: <https://www.tbindonesia.or.id/peringatan-hari-tuberkulosis-sedunia-2024-gerakan-indonesia-akhiri-tuberkulosis-giat/>
3. Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barrios N, Soriano-Moreno DR, Pacheco-Barrios

- K. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2022 Mar 15;269(7):3482–94. doi:10.1007/s00415-022-11052-8
4. Maitre T, Bonnet M, Calmy A, Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Rakotosamimanana N, et al. Intensified tuberculosis treatment to reduce the mortality of HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis meningitis (intense-TBM): Study protocol for a phase III randomized controlled trial. *Trials*. 2022 Nov 8;23(1). doi:10.1186/s13063-022-06772-1
 5. Marx GE, Chan ED. Tuberculous meningitis: Diagnosis and treatment Overview. *Tuberculosis Research and Treatment* [Internet]. 2011 Jan 1;2011:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1155/2011/798764>
 6. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis [Internet]. [cited 2025 Jan 19]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353829/9789240048126-eng.pdf?sequence=1>
 7. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*. 2009 Sep 1;59(3):167–87.
 8. Gundamraj S, Hasbun R. The use of adjunctive steroids in central nervous infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 Nov 23;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.592017>
 9. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Library* [Internet]. 2016 Apr 28;2016(4). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002244.pub4>
 10. Wang W, Gao J, Liu J, Qi J, Zhang Q. Clinical Efficacy of Dexamethasone in the Treatment of Patients with Tuberculous Meningitis: A Meta-Analysis. *Contrast Media & Molecular Imaging* [Internet]. 2022 Jan 1;2022(1). Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/2180374>
 11. Naseem A, Javed MM, Rehmani M, Tariq MH, Sikandar M, Ejaz U, et al. Steroidal Therapy plus Conventional Therapy versus Conventional Therapy alone for Tuberculous Meningitis: A systematic review and Meta-analysis. *medRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory) [Internet]. 2024 Sep 6; Available from: <https://doi.org/10.1101/2024.09.05.24312952>
 12. Sparrow A. Prednisolone versus dexamethasone in croup: a randomised equivalence trial. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2005 Jun 14;91(7):580–3. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2082835/#ref15>
 13. Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of tuberculous meningitis and its complications in adults. *Current Treatment Options in Neurology* [Internet]. 2018 Feb 28;20(3). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0490-9>
 14. Tobin DM, Roca FJ, Oh SF, McFarland R, Vickery TW, Ray JP, et al. Host Genotype-Specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell* [Internet]. 2012 Feb 1;148(3):434–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.023>
 15. Davis AG, Donovan J, Bremer M, Van Toorn R, Schoeman J, Dadabhoy A, et al. Host directed therapies for tuberculous meningitis. *Wellcome Open Research* [Internet]. 2021 Jul 1;5:292. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8792876/>
 16. Brunton L, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Twelfth. 2012
 17. View of Comparison of dexamethasone regimens in tubercular meningitis (TBM): a randomized open label clinical trial [Internet]. Available from: <https://jids.org/index.php/journal/article/view/38252729/3240>
 18. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2009 Oct 1;103(7):625–34.
 19. Paliwal VK, Das A, Anand S, Mishra P. Intravenous steroid days and predictors of early oral steroid administration in tuberculous meningitis: a retrospective study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 2019 Sep 13;101(5):1083–6. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6838556/>