

PERANAN GLUTATION PADA TATALAKSANA MENINGITIS TB

ROLE OF GLUTATHIONE IN THE MANAGEMENT OF TB MENINGITIS

Zebah Ahmad

Fakultas Kedokteran YARSI

Email: zhahmd2003@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Meningitis tuberkulosa (TBM) merupakan bentuk tuberkulosis ekstraparu yang paling berat, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. TBM terjadi akibat invasi *Mycobacterium tuberculosis* ke dalam meninges dan cairan serebrospinal (CSF), dan sering kali sulit didiagnosis karena gejala klinisnya yang tidak khas serta keterbatasan metode deteksi. Terapi standar melibatkan kombinasi obat anti-TB dan kortikosteroid, namun angka komplikasi neurologis tetap tinggi. Glutation (GSH), sebagai antioksidan endogen, mulai mendapat perhatian sebagai terapi adjunctif yang berpotensi meningkatkan efektivitas pengobatan TBM dengan cara menurunkan stres oksidatif dan mendukung respons imun.

Pembahasan: Glutation (GSH) merupakan antioksidan endogen utama yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan redoks seluler, mendukung fungsi imun, serta melindungi sistem saraf pusat dari stres oksidatif yang menjadi karakteristik utama meningitis tuberkulosa. Perannya dalam meningkatkan aktivitas sel imun dan menekan produksi sitokin proinflamasi menjadikannya terapi tambahan yang potensial, khususnya pada kasus TBM yang resisten obat. Kombinasi GSH dengan N-asetilsistein (NAC) serta formulasi liposomalnya menunjukkan prospek menjanjikan dalam meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi komplikasi neurologis maupun toksisitas obat.

Kesimpulan: Glutation menunjukkan potensi sebagai terapi adjuvan dalam meningitis tuberkulosa melalui mekanisme antioksidan dan imunomodulasi, serta mampu meningkatkan proteksi saraf dan menurunkan efek samping hepatotoksik terapi standar. Kombinasi dengan N-asetilsistein memperkuat efek terapeutiknya, namun studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk memastikan dosis, rute, dan efektivitas jangka panjangnya.

Kata kunci: Glutation, terapi adjuvan, antioksidan, meningitis tuberkulosa, infeksi system saraf pusat.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculous meningitis (TBM) is the most severe form of extrapulmonary tuberculosis, with high morbidity and mortality rates. TBM results from *Mycobacterium tuberculosis* invasion into the meninges and cerebrospinal fluid (CSF), and is often difficult to diagnose due to its atypical clinical symptoms and limited detection methods. Standard therapy involves a combination of anti-TB drugs and corticosteroids, but the rate of neurological complications remains high. Glutathione (GSH), as an endogenous antioxidant, is gaining attention as an adjunctive therapy that has the potential to improve the effectiveness of TBM treatment by reducing oxidative stress and supporting immune responses.

Discussion: Glutathione (GSH) is a major endogenous antioxidant that plays an important role in maintaining cellular redox balance, supporting immune function, and protecting the central nervous system from oxidative stress, which is a major characteristic of tuberculous meningitis. Its role in enhancing immune cell activity and suppressing the production of proinflammatory cytokines makes it a potential adjunctive therapy, especially in cases of drug resistant TBM. The combination of GSH with N-acetylcysteine (NAC) and its liposomal formulation shows promising prospects in improving therapeutic efficacy and reducing neurological complications and drug toxicity.

Conclusion: Glutathione shows potential as an adjuvant therapy in tuberculous meningitis through antioxidant and immunomodulating mechanisms, and can enhance neuroprotection and reduce hepatotoxic side effects of standard therapy. Combination with N-acetylcysteine strengthens its therapeutic effect, but further clinical studies are needed to confirm its dose, route, and long-term effectiveness.

Keywords: Glutathione, adjuvant therapy, antioxidants, tuberculous meningitis, central nervous system infections.

PENDAHULUAN

Meningitis merupakan suatu kondisi inflamasi yang terjadi pada meninges, yaitu lapisan membran yang membungkus otak dan medula spinalis, dan dalam beberapa kasus disebut juga sebagai meningitis spinal. Meninges memiliki fungsi krusial dalam melindungi sistem saraf pusat, memberikan dukungan struktural, serta menjadi jalur bagi saraf, pembuluh darah, dan cairan serebrospinal. Proses inflamasi ini dapat disebabkan oleh berbagai etiologi, baik yang bersifat infeksius seperti virus dan bakteri maupun yang tidak bersifat infeksius, seperti neoplasma atau cedera kepala (1).

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab kematian tertinggi yang disebabkan oleh satu jenis agen infeksi, yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, dan diperkirakan telah menyebabkan hampir 1,5 juta kematian pada tahun 2018. Meskipun TB umumnya menyerang paru-paru, penyakit ini juga dapat menyebar ke organ lain dan disebut sebagai tuberkulosis ekstraparu (EPTB). Sekitar 5% dari kasus EPTB merupakan meningitis tuberkulosa (TBM), yang terjadi akibat invasi *M. tuberculosis* ke dalam ruang meninges dan cairan serebrospinal (CSF). Besarnya proporsi kasus TB yang berkembang menjadi TBM belum diketahui secara pasti, karena perbedaan prevalensi TB antar wilayah. Beberapa penelitian menunjukkan angka proporsi TBM yang lebih tinggi, yakni sekitar 10%, di daerah dengan beban TB tinggi, sedangkan di daerah dengan prevalensi TB rendah, proporsinya hanya sekitar 1%. Diperkirakan lebih dari 100.000 kasus TBM terjadi setiap tahun. TBM dianggap sebagai bentuk TB yang paling berat karena memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Sekitar 50% pasien mengalami kematian atau komplikasi berupa gangguan neurologis yang menetap (2).

Penegakan diagnosis meningitis tuberkulosa sering kali menjadi tantangan, mengingat gejalanya yang tidak khas, perkembangan penyakit yang cepat, serta kesulitan dalam mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* di dalam cairan serebrospinal

(CSF). Meningitis tuberkulosa (TBM) umumnya berkembang secara subakut dengan gejala yang muncul dalam rentang waktu beberapa hari hingga minggu (rata-rata 5 hingga 30 hari), yang meliputi gejala tidak spesifik seperti demam ringan, malaise, sakit kepala, pusing, muntah, perubahan kepribadian, serta gejala yang berhubungan dengan tuberkulosis paru, seperti batuk. Pada pasien dengan kondisi yang lebih lanjut, dapat muncul gejala yang lebih berat, termasuk nyeri kepala yang lebih intens, gangguan status mental, stroke, hidrosefalus, dan neuropati kranial. Analisis terhadap cairan serebrospinal masih menjadi metode utama yang digunakan untuk mendiagnosis TBM. Diagnosis pasti dapat ditegakkan apabila ditemukan basil tuberkulosa dalam CSF melalui pemeriksaan mikroskopis atau kultur. Meskipun kultur dianggap sebagai metode diagnostik yang paling akurat untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis*, lamanya waktu yang dibutuhkan untuk pertumbuhan kuman pada media MGIT maupun Lowenstein-Jensen dapat menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis (2,3).

Terapi standar untuk meningitis tuberkulosa (TBM) melibatkan kombinasi obat-obatan utama seperti isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol selama minimal sembilan bulan. Kortikosteroid, seperti deksametason, juga digunakan untuk mengurangi inflamasi dan memperbaiki hasil klinis. Di sisi lain, glutathion (GSH) mulai dikenal sebagai terapi tambahan yang menjanjikan, berfungsi mengurangi stres oksidatif dan mendukung respons imun tubuh terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Suplementasi glutathion dapat meningkatkan efikasi terapi TBM dengan memperbaiki penetrasi obat ke sistem saraf pusat dan mengurangi komplikasi neurologis (4)

PEMBAHASAN

Glutathion merupakan molekul tripeptida yang tersusun atas glutamat, sistein, dan glisin, dan secara luas terdapat di hampir seluruh sel mamalia. Senyawa ini berfungsi sebagai antioksidan utama yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan redoks intraseluler, serta

terlibat dalam berbagai proses biologis seperti regulasi siklus sel, mekanisme apoptosis, respons imun, dan pencegahan gangguan patologis. Keseimbangan redoks dalam sel diperlukan untuk mempertahankan kadar ROS (reactive oxygen species) pada tingkat fisiologis yang aman, sementara stres oksidatif dapat terjadi apabila produksi ROS melebihi kemampuan sistem pertahanan antioksidan tubuh. Sebagai penyangga biologis, glutathion (GSH) memainkan peran kunci dalam menetralkan peningkatan kadar ROS dan RNS (reactive nitrogen species). Penurunan kadar GSH telah dikaitkan dengan berbagai faktor risiko penyakit, menjadikannya indikator penting dalam status oksidatif sel. Dalam proses yang dikatalisis oleh enzim glutathion peroksidase, dua molekul GSH membentuk ikatan disulfida melalui oksidasi gugus sulfhidril, menghasilkan glutathion disulfida (GSSG). Enzim glutathion reduktase kemudian menggunakan NADPH untuk mereduksi GSSG kembali menjadi bentuk aktif GSH. Pada kondisi stres oksidatif berat, sintesis atau transportasi sistein ke dalam sel dapat terganggu, yang menyebabkan akumulasi GSSG dan penurunan rasio GSH/GSSG, mencerminkan kapasitas redoks sel yang menurun. Selain sebagai antioksidan, GSH juga berperan dalam biotransformasi senyawa endogen seperti estrogen, leukotrien, dan prostaglandin, serta senyawa eksogen seperti obat-obatan, sehingga berkontribusi terhadap mekanisme detoksifikasi tubuh terhadap senyawa asing (5).

Di luar perannya dalam aktivitas redoks, glutathion (GSH) juga berperan penting dalam mempertahankan jalur pensinyalan seluler dan fungsi mitokondria, yang keduanya esensial untuk kelangsungan hidup sel dan menjaga homeostasis. Mitokondria sangat bergantung pada GSH untuk melindungi diri dari kerusakan akibat stres seluler. Gangguan kadar GSH di dalam mitokondria dapat menyebabkan penurunan produksi energi dan kematian sel. Dalam sistem imun, GSH berperan dalam aktivasi sel T, produksi sitokin, serta fungsi optimal sel penyaji antigen (APC) seperti makrofag dan sel dendritik. GSH memiliki

peran yang sangat penting pada sel dendritik, terutama dalam proses pengambilan antigen dan pelepasan sitokin. Penurunan kadar GSH dapat menyebabkan gangguan fungsi pada sel-sel ini, yang berkontribusi terhadap peningkatan peradangan dan memperburuk progresivitas penyakit. Selain itu, GSH juga berperan dalam menjaga keseimbangan antara sel T regulator dan sel T efektor, yang penting untuk mencegah aktivasi berlebihan sistem imun serta mempertahankan toleransi imunologis (6).

Glutathione (GSH) tersimpan di dalam tiga kompartemen utama sel eukariotik, dengan sekitar 90% dari total GSH intraseluler berada di sitosol, sekitar 10% berada di mitokondria, dan sebagian kecil sisanya tersimpan di retikulum endoplasma. Dalam sirkulasi darah, kadar glutathion umumnya berada dalam kisaran 5 hingga 8 mM/L. Konsentrasi tertinggi GSH ditemukan di hati, namun senyawa ini juga terdistribusi secara signifikan di limpa, ginjal, paru-paru, jantung, otak, serta lambung. Menjaga kestabilan kadar GSH dalam tubuh sangat penting, karena gangguan dalam proses sintesis maupun metabolisme GSH dapat menghambat fungsinya sebagai antioksidan dan detoksifikasi, sehingga berpotensi memicu berbagai kondisi patologis, termasuk penyakit hati, penuaan dini, fibrosis kistik, penyakit Parkinson, dan gangguan lainnya (7).

Glutathione (GSH) mulai menarik perhatian sebagai terapi tambahan yang berpotensi efektif untuk meningitis tuberkulosis (TBM), berkat perannya dalam mengatur respons imun dan melindungi sistem saraf pusat (SSP) dari stres oksidatif. Senyawa ini tersusun dari tiga asam amino yaitu glutamin, sistein, dan glisin, dan dikenal sebagai antioksidan kuat yang membantu menjaga kestabilan redoks di dalam sel. Hal ini sangat penting dalam kondisi TBM, di mana peradangan dapat menyebabkan kerusakan sel-sel saraf. GSH juga berperan dalam meningkatkan fungsi sel imun seperti limfosit dan makrofag, yang berkontribusi terhadap perlawanan tubuh terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Karena sifat-sifat ini, GSH berpotensi digunakan dalam penanganan TBM

yang resisten terhadap berbagai jenis obat (MDR-TBM) (8).

Sebagai antioksidan utama, GSH berperan dalam menjaga keseimbangan redoks seluler dan melindungi sel dari stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan neurologis akibat inflamasi kronis di sistem saraf pusat. Selain itu, GSH turut memodulasi sistem imun dengan meningkatkan fungsi limfosit dan makrofag, serta mengatur ekspresi sitokin dengan menaikkan kadar IFN- γ , TNF- α , dan IL-2, sambil menekan produksi IL-6 dan IL-10, sehingga memperkuat respons imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis* strain resisten. Efektivitas GSH juga dapat diperkuat melalui kombinasi dengan N-asetilsistein (NAC), yang berfungsi meningkatkan kadar GSH intraseluler dan memperluas aktivitas antioksidannya, serta memberikan perlindungan tambahan terhadap kerusakan sel. Formulasi liposomal GSH yang dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya mampu mempertahankan stabilitas senyawa dan mendukung penetrasi efektif ke sistem saraf pusat melalui sawar darah otak (BBB), yang penting dalam manajemen komplikasi neurologis TBM. GSH juga menunjukkan efek pencegahan terhadap resistensi obat melalui turunan seperti sistein, yang mencegah bakteri memasuki fase persisten dan memicu ledakan oksidatif, sehingga meningkatkan sensitivitas terhadap obat. Di sisi lain, NAC memberikan perlindungan hepatic dengan menurunkan enzim hati dan mengurangi toksisitas akibat obat anti-TB, yang sangat penting untuk menjamin kelangsungan terapi jangka panjang. Penggunaan kombinasi GSH dan NAC tidak hanya meningkatkan efektivitas terapi dan mempercepat pemulihan, tetapi juga berpotensi mengurangi beban finansial pasien melalui pemendekan masa rawat inap, menjadikannya strategi terapi yang lebih efisien, berkelanjutan, dan relevan secara klinis dalam menghadapi tantangan MDR-TBM (8,9).

Enzim Glutathione S-transferase (GST) memiliki peran penting dalam proses metabolisme obat anti-tuberkulosis (OAT), khususnya isoniazid (INH). Hepatotoksisitas yang disebabkan

oleh INH telah dikaitkan dengan penurunan kadar glutathione di hati serta menurunnya aktivitas enzim GST. Glutathione (GSH) sendiri berfungsi sebagai pelindung intraseluler dengan bertindak sebagai scavenger radikal bebas dan berperan dalam detoksifikasi melalui konjugasi dengan metabolit toksik yang dihasilkan selama metabolisme INH. Kelompok sulfhidril (SH) dalam proses konjugasi ini membantu eliminasi senyawa toksik dari tubuh, sekaligus menurunkan potensi efek toksik tersebut. Kekurangan aktivitas GST, yang dapat disebabkan oleh delesi homozigot pada gen GSTM1 dan GSTT1, diketahui meningkatkan kerentanan individu terhadap terjadinya hepatotoksisitas (10).

Selain mengurangi risiko hepatotoksisitas, glutathione (GSH) juga berperan dalam menekan proses kematian sel dan mencegah efek sitotoksik. Sebuah studi menyatakan bahwa GSH mengaktifasi jalur pensinyalan nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase 1 (HO-1), yang berperan penting dalam mengatasi stres oksidatif dan kematian sel. Selain itu, suplementasi dan peningkatan sistem GSH melalui pemberian langsung secara in vivo dilaporkan dapat meningkatkan kadar GSH dan menghambat mekanisme stres oksidatif. Studi lain menunjukkan bahwa suplementasi prekursor GSH, seperti glisin, glutamat, sistein, dan selenium, mampu meningkatkan kadar GSH serta menurunkan penanda stres oksidatif. Berdasarkan banyaknya penelitian mengenai keterkaitan antara GSH dan stres oksidatif, dapat disimpulkan bahwa GSH memiliki pengaruh positif dalam menurunkan stres oksidatif serta ferroptosis. Namun, hingga saat ini, terapi GSH belum diteliti secara mendalam dibandingkan dengan terapi kelasi besi dalam kaitannya dengan meningitis TB yang diinduksi oleh stres oksidatif. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut terkait dosis suplementasi GSH dan protokol pengobatan yang tepat bagi pasien dengan meningitis TB akibat stres oksidatif (1).

KESIMPULAN

Glutathione (GSH) merupakan molekul redoks utama yang memiliki peran sentral

dalam menjaga homeostasis seluler melalui aktivitas antioksidan dan modulasi imun. Dalam konteks meningitis tuberkulosis (TBM), GSH menunjukkan potensi terapeutik dengan melindungi sistem saraf pusat dari kerusakan akibat stres oksidatif, serta memperkuat respon imun terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Kombinasi GSH dengan N-asetilsistein (NAC) semakin memperkuat efek protektifnya, baik terhadap jaringan saraf maupun terhadap efek hepatotoksik obat anti-TB. Meskipun peran GSH dalam TBM resisten obat (MDR-TBM) masih memerlukan eksplorasi lebih lanjut, data yang ada menunjukkan bahwa GSH berpotensi menjadi terapi adjuvan yang mendukung efektivitas dan keamanan regimen pengobatan TBM secara keseluruhan. Diperlukan studi klinis lanjutan untuk menentukan dosis optimal, rute pemberian, serta efikasi jangka panjangnya dalam pengelolaan TBM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dawi J, Mohan AS, Misakyan Y, Affa S, Gonzalez E, Hajar K, et al. The Role of Oxidative Stress in TB Meningitis and Therapeutic Options. Vol. 12, Diseases. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
2. Manyelo CM, Solomons RS, Walzl G, Chegou NN. Tuberculous meningitis: Pathogenesis, immune responses, diagnostic challenges, and the potential of biomarker-based approaches. Vol. 59, Journal of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology; 2021.
3. Seid G, Alemu A, Dagne B, Gamtesa DF. Microbiological diagnosis and mortality of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023 Feb 1;18(2 February).
4. Zulkifli AA, Nasrum Massi M, Agus R. Polimorfisme Gen Glutamylcysteine Ligase Catalytic (GCLC) Sebagai Deteksi Kerentanan Pasien Tuberkulosis Terhadap Stres Oksidatif Akibat Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* [Internet]. 2021. Available from: <https://journal.unhas.ac.id/index.php/jai2>
5. Nabipur L, Mouawad M, Venketaraman V. Additive Effects of Glutathione in Improving Antibiotic Efficacy in HIV-M.tb Co-Infection in the Central Nervous System: A Systematic Review. Vol. 17, Viruses. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
6. Cao R, Kolloli A, Kumar R, Owens J, Sasaninia K, Vaughn C, et al. Effects of glutathione diminishment on the immune responses against mycobacterium tuberculosis infection. Applied Sciences (Switzerland). 2021 Sep 1;11(17).
7. Febriyanto Tedy, Welkriana Widelia Putri. Perbedaan Kadar Glutation Peroksidase pada Penderita TB dalam Masa Pengobatan Kurang dari 6 Bulan dan Lebih dari 6 Bulan di Kota Bengkulu Tahun 2019. 2020;
8. Nasiri MJ, Lutfy K, Venketaraman V. Challenges of Multidrug-Resistant Tuberculosis Meningitis: Current Treatments and the Role of Glutathione as an Adjunct Therapy. Vol. 12, Vaccines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
9. Abnousian A, Vasquez J, Sasaninia K, Kelley M, Venketaraman V. Glutathione Modulates Efficacious Changes in the Immune Response against Tuberculosis. Vol. 11, Biomedicines. MDPI; 2023.
10. Mutia Rahman M, Setyawati T, Dwi Wahyuni R. MEKANISME OAT DALAM TUBUH YANG MENGAKIBATKAN RISIKO DILI (drug-induced liver injury): LITERATURE REVIEW OAT MECHANISM IN THE BODY THAT CAUSED THE RISK OF DILI (drug-induced liver injury): LITERATURE REVIEW. Vol. 5, Jurnal Medical Profession (MedPro). 2023.