

MENINGITIS TUBERKULOSIS PADA PASIEN DEWASA : KAJIAN PUSTAKA

Hetti Rusmini^{1-3*}, Pad Dilangga¹⁻², Luther Theng⁴, Apri Lyanda¹⁻², Gatot Sudiro Hendarto¹⁻²

¹Departmen Pulmonologi dan Ilmu kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

²Department Pulmonologi Rumah Sakit Umum Dr.H. Abdul Moeloek, Lampung, Indonesia

³Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati, Indonesia

⁴Department Neurologi Rumah Sakit Umum Dr.H. Abdul Moeloek, Lampung, Indonesia

^{*)}Email Korespondensi: hettirusmini@gmail.com

Abstract: Tuberculosis Meningitis in Adult Patients : Review Literature.

Tuberculous meningitis (TBM) in adults remains associated with high mortality due to complex neuroinflammatory mechanisms, nonspecific early symptoms, and limitations in diagnostic accuracy. These challenges are amplified in high-burden settings such as Indonesia, where access to molecular testing and neuroimaging is uneven. To summarize current evidence on the immunopathogenesis, modern diagnostic approaches, and clinical challenges of adult TBM, with particular implications for practice in Indonesia. A narrative literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Google Scholar for articles published between 2010 and 2024. Keywords included "tuberculous meningitis," "adult TBM," "immunopathogenesis TBM," "CSF biomarkers TB," and "Xpert Ultra." Studies addressing pathophysiology, diagnostics, or management in adults were included, while nonrelevant reports were excluded. TBM is characterized by microglial activation, proinflammatory cytokine release, and increased MMP activity, leading to blood-brain barrier disruption and neurological complications. CSF analysis and culture show limited sensitivity, whereas GeneXpert/Xpert Ultra and MRI improve diagnostic performance but remain variably accessible. Management relies on prolonged anti-TB therapy and adjunctive corticosteroids, with second-line regimens required for drug-resistant disease. Early TBM detection requires a multimodal approach integrating pathogenesis-based understanding, molecular diagnostics, and neuroimaging. Expanding access to these modalities and advancing research on CSF biomarkers and high-dose rifampicin strategies are priorities to improve adult TBM outcomes.

Keywords: *Tuberculous Meningitis, Extrapulmonary Tuberculosis, Hydrocephalus*

Abstrak: Meningitis Tuberkulosis Pada Pasien Dewasa : Kajian Pustaka.

Meningitis tuberkulosis (MTB) pada dewasa memiliki mortalitas tinggi akibat inflamasi kompleks, gejala awal yang tidak spesifik, dan keterbatasan diagnostik. Tantangan semakin besar di Indonesia karena keterbatasan fasilitas molekuler dan neuroimaging. Merangkum bukti terbaru mengenai imunopatogenesis, diagnosis modern, dan tantangan klinis MTB pada dewasa, serta implikasinya bagi praktik di Indonesia. Tinjauan literatur naratif melalui PubMed, Scopus, dan Google Scholar menggunakan rentang tahun 2010–2024. Kata kunci meliputi "tuberculous meningitis," "adult TBM," "immunopathogenesis TBM," "CSF biomarkers TB," dan "Xpert Ultra." Artikel yang memuat data patofisiologi, diagnosis, atau tatalaksana dewasa disertakan; laporan yang tidak relevan disingkirkan. MTB ditandai aktivasi mikroglia, respons sitokin, dan peningkatan MMP yang menyebabkan kerusakan BBB dan komplikasi neurologis. Analisis CSF dan kultur memiliki sensitivitas rendah, sedangkan GeneXpert/Xpert Ultra dan MRI meningkatkan akurasi diagnosis namun

belum tersedia luas. Terapi tetap mengandalkan OAT jangka panjang dan kortikosteroid, sementara regimen lini kedua diperlukan pada resistensi obat. Pendekatan multimodal yang menggabungkan pemahaman patogenesis, pemeriksaan molekuler, dan neuroimaging diperlukan untuk deteksi dini. Peningkatan akses diagnostik dan pengembangan biomarker CSF serta strategi rifampisin dosis tinggi menjadi arah penelitian penting untuk memperbaiki luaran MTB dewasa.

Kata Kunci: Meningitis Tuberkulosis, Tuberkulosis Ekstra Paru, Hidrosefalus

PENDAHULUAN

Meningitis tuberkulosis (MTB) merupakan bentuk tuberkulosis ekstrapulmoner paling mematikan, dengan mortalitas tinggi pada orang dewasa terutama akibat keterlambatan diagnosis dan respons imun pejamu yang kompleks (Puspitasari et al., 2023; Manyelo et al., 2021). Di Indonesia, beban MTB tetap signifikan dan sering terlambat dikenali karena gejala awal yang tidak spesifik, rendahnya sensitivitas pemeriksaan konvensional, serta keterbatasan akses terhadap teknologi diagnostik modern seperti GeneXpert Ultra dan MRI (Imran et al., 2018; Donovan et al., 2020). Meskipun sejumlah studi telah membahas mekanisme penyakit dan strategi diagnostik, terdapat beberapa kesenjangan pengetahuan penting, termasuk belum terintegrasinya pemahaman imunopatogenesis terkini—seperti peran mikroglia, sitokin proinflamasi, kerusakan blood–brain barrier, dan aktivitas MMP—ke dalam algoritma diagnosis klinis (Davis et al., 2019; Rock et al., 2005). Selain itu, belum banyak kajian yang secara khusus menyoroti tantangan diagnosis MTB pada populasi dewasa di Indonesia yang memiliki proporsi tinggi komorbiditas, malnutrisi, dan infeksi TB paru aktif. Oleh karena itu, kajian ini bertujuan menyintesis bukti terbaru mengenai imunopatogenesis, kemajuan diagnostik modern termasuk biomarker CSF dan neuroimaging, serta tantangan implementatif dalam praktik klinis. Pendekatan komprehensif ini diharapkan dapat memperkuat deteksi dini, meningkatkan ketepatan diagnosis, dan mendukung strategi tatalaksana yang lebih efektif pada MTB dewasa di Indonesia.

METODE

Kajian ini merupakan narrative review yang disusun melalui penelusuran literatur secara sistematis pada basis data PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, dan Cochrane Library. Pencarian dilakukan pada Oktober–November 2025 menggunakan kombinasi kata kunci “tuberculous meningitis”, “meningoencephalitis tuberculosis”, “central nervous system tuberculosis”, dan “TBM diagnosis”, yang dihubungkan dengan operator Boolean sesuai rekomendasi pencarian ilmiah (Manyelo et al., 2021; Foppiano Palacios & Saleeb, 2020). Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli, tinjauan sistematis, meta-analisis, pedoman klinis, dan laporan kasus yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2014–2024), ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia, serta tersedia dalam bentuk teks lengkap. Studi yang tidak relevan secara klinis, hanya mencakup populasi pediatrik, atau tidak menyajikan data diagnostik dan tatalaksana dieksklusi (Slane & Unakal, 2024).

Seleksi literatur dilakukan melalui penapisan judul–abstrak dan evaluasi teks lengkap. Data yang diekstraksi mencakup epidemiologi, patogenesis, gambaran klinis, parameter CSF, diagnostik molekuler, temuan neuroimaging, serta tatalaksana sesuai pedoman terkini (Thwaites et al., 2009; Lin, 2024). Meskipun tidak menggunakan penilaian kualitas formal, kekuatan bukti ilmiah dipertimbangkan berdasarkan desain penelitian dan konsistensi temuan (Solomons et al., 2014). Sebanyak 25–30 artikel memenuhi kriteria dan digunakan sebagai dasar kajian ini.

HASIL

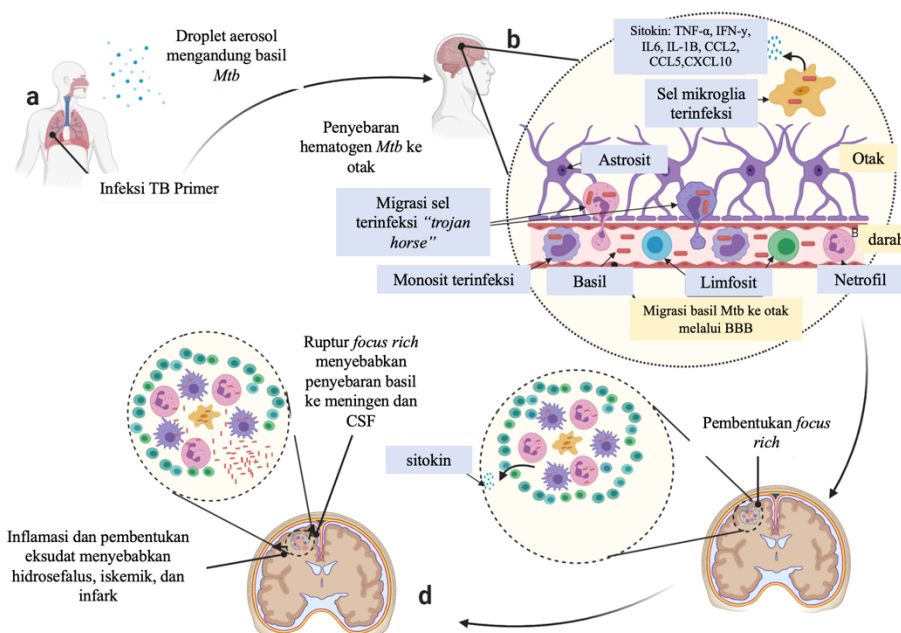
Meningitis tuberkulosis (MTB) adalah radang selaput otak akibat komplikasi tuberkulosis primer. Meningitis tuberkulosis disebabkan oleh penyebaran hematogen dan limfogen bakteri *Mtb* yang berasal dari paru (He et al., 2023). Berdasarkan data laporan *World Organization Health* (WHO) pada tahun 2022, terdapat sekitar 10,6 juta pasien TB di seluruh dunia. Sebanyak 5% kasus TB ekstraparu merupakan MTB. Meningitis tuberkulosis memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi serta prognosisnya buruk. Sekitar 50% pasien MTB akan meninggal atau mengalami gejala sisa dan komplikasi neurologis serius. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, MTB merupakan penyebab kematian ke-empat di Indonesia dengan jumlah 8,8%. Data dari beberapa kota besar di Indonesia menunjukkan terdapat 35,3% pasien MTB di Semarang, 274 pasien MTB di Jakarta, dan 34 pasien di Padang (Imran et al., 2018; Kemenkes RI, 2018). Insidens MTB di Indonesia meningkat pada orang dengan HIV dan anak kecil usia 2 sampai 4 tahun (Manyelo et al., 2021). Morbiditas pasien MTB sangat

bergantung pada usia, tingkat immunosupresi, penggunaan *antiretroviral* (ARV) dan stadium MTB (Seddon et al., 2019).

IMUNOPATOGENESIS MTB

Imunopatogenitas MTB

Kajian menunjukkan bahwa meningitis tuberkulosis (MTB) pada dewasa diawali dengan penyebaran hematogen *Mycobacterium tuberculosis* ke sistem saraf pusat dan pembentukan Rich focus sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1. Pecahnya fokus ini memicu masuknya basil ke ruang subaraknoid dan menimbulkan respons inflamasi luas. Aktivasi mikroglia merupakan mekanisme sentral, disertai sekresi TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-1 β , dan kemokin yang menyebabkan kerusakan BBB, edema, dan nekrosis jaringan saraf (Davis et al., 2019; Rock et al., 2005). Aktivitas MMP-2 dan MMP-9 meningkat dan berperan dalam peningkatan permeabilitas, yang berkorelasi dengan edema serebral dan progresivitas penyakit (Manyelo et al., 2021). Proses inflamasi ini menjelaskan tingginya risiko infark, vaskulitis, tuberkuloma, dan hidrosefalus, sebagaimana tampak pada Gambar 4–7.



Gambar 1. Perjalanan basil *Mtb* menuju Otak (Manyelo et al., 2021).

Manifestasi Klinis

Gejala awal MTB pada dewasa sering tidak spesifik, termasuk sakit

kepala, demam, malaise, dan penurunan kesadaran. Ringkasan klinis telah disajikan pada :

Tabel 1. Gambaran Klinis MTB

Fitru Klinis	Frekuensi (%)
Gejala klinis:	
Sakit kepala	50-80
Anoreksi	60-80
Mual	30-60
Fotofobia	5-10
Kejang	5
Pemeriksaan Fisis:	
Demam	60-95
Kaku kuduk	40-80
Kebingungan	10-30
Koma	30-60
Kelumpuhan saraf kranial	30-50
Hemiparesis	10-20
Paraparesis	5-10

Sumber: (Foppiano Palacios and Saleeb, 2020)

Meningitis tuberkulosis secara klinis dibagi menjadi tiga fase. Pertama, fase prodormal yang berlangsung selama 1 hingga 3 minggu, pasien mengalami tanda dan gejala yang tidak spesifik, seperti malaise, sakit kepala, demam ringan, dan perubahan kepribadian. Kedua, fase meningitik yaitu pasien mengalami tanda-tanda neurologis yang lebih menonjol, meliputi mual, muntah, sakit kepala, kelesuan, kebingungan, dan kelumpuhan saraf kranial. Ketiga, fase paralitik yaitu

penyakit berkembang dengan cepat, dan dapat memburuk menjadi koma, kejang, dan mungkin kelumpuhan. Pada tahap ini, bisa terjadi kematian dengan cepat jika tidak dirawat. Berdasarkan *The British Medical Council* (MRC), MTB dibagi menjadi 3 stadium seperti yang tertulis pada tabel dibawah ini (Arshad et al., 2020; Slane and Unakal, 2024). Temuan ini konsisten di berbagai laporan dan menjelaskan mengapa MTB sering terlambat dikenali pada fase awal.

Tabel 2. Derajat Keparahan MTB

Derajat	Kriteria
I	Kesadaran penuh, orientasi baik, dan tanpa defisit neurologis fokal
II	GCS 11-14 atau 15 dengan defisit neurologis fokal
III	GCS $\leq$ 10 dengan atau tanpa defisit neurologis fokal

Sumber: (13)

Pemeriksaan Penunjang

1. Analisis Cerebro Spinal Fluid (CSF)

Kriteria penilaian analisis *Cerebro Spinal Fluid* (CSF) berdasarkan *Uniform Tuberculous Meningitis Research Case Definition (UTMRCD)* yaitu makroskopis cairan jernih, jumlah sel 50-100/ μ l,

dominasi limfosit $>50\%$, konsentrasi protein $>1\text{g/l}$, rasio glukosa CSF/plasma $<50\%$ atau konsentrasi glukosa CSF absolut $<2,2\text{ mmol/l}$, kandungan protein tinggi (400-5000 mg/dL), kadar laktat CSF meningkat hingga 5-10 mmol/L. Solomons et al menunjukkan bahwa konsentrasi glukosa CSF $<2,2\text{ mmol/l}$

memiliki spesifisitas 96% dan sensitivitas 68%. Studi lainnya menyebutkan bahwa konsentrasi protein CSF >1 g/l memiliki spesifisitas 94% dan sensitivitas 78% dalam mendiagnosis MTB. Rasio CSF terhadap glukosa serum <0,5 memiliki sensitivitas 90% (Arshad et al., 2020; Slane and Unakal, 2024).

2. Apusan dan Kultur CSF

Tes konvensional yang digunakan untuk mendeteksi kuman *Mtb* yaitu apusan dan kultur basil tahan asam. Jumlah sampel CSF yang diperiksa adalah 10 ml (5 – 15 ml) dan dilakukan sentrifugasi dengan putaran volume besar selama 20-30 menit. Pewarnaan *Ziehl-Neelsen* (ZN) merupakan pemeriksaan apusan yang bertujuan mengidentifikasi basil tahan asam (BTA) pada CSF dan memiliki sensitivitas hanya 10-15%. Kultur CSF memiliki sensitivitas yang lebih baik sekitar 60-70% pada dewasa namun hanya 20% pada anak-anak. Media kultur yang digunakan adalah bentuk padat seperti *Lowenstein-Jensen* (LJ). Pemeriksaan kultur memerlukan waktu lama untuk mendapatkan hasil yaitu sekitar 2 sampai 6 minggu (Seddon et al., 2019; Slane and Unakal, 2024).

3. Nucleic Acid Amplification Test (NAAT)

Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) adalah metode baru yang digunakan untuk diagnostik MTB dalam beberapa tahun terakhir. Tes amplifikasi asam nukleat yang paling sering digunakan yaitu *GeneXpert MTB/RIF* (*Xpert*) dan *GeneXpert MTB/RIF Ultra* (*Xpert Ultra*) yang direkayasa ulang. *Xpert* dan *Xpert Ultra* (Cepheid, Inc, Sunnyvale, CA, AS) adalah tes reaksi berantai polimerase (PCR) berbasis kartrid, cepat, dan otomatis. Pada tahun 2013, *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan *Xpert* sebagai tes diagnostik awal untuk MTB. Tes ini menggunakan tiga primer spesifik dan lima probe molekuler unik untuk mendeteksi kuman *Mtb* dan resistensi rifampisin secara bersamaan dalam waktu hampir kurang dari 2 jam (Donovan et al., 2020; Manyelo et al., 2021; Seddon et al., 2019).

Sebuah metaanalisis melaporkan bahwa *Xpert* memiliki sensitivitas 56%,

spesifisitas 98%, rasio *false negative* 44% dan rasio *false positive* 35,1%, hal ini menunjukkan NAAT memiliki peranan dalam konfirmasi tetapi tidak ideal untuk menyingkirkan MTB. Salah satu cara untuk memaksimalkan utilitas *Xpert* adalah dengan memusatkan volume CSF yang lebih besar (>5ml). Tahun 2017 WHO merevisi penggunaan *Xpert MTB/Rif* dan *Xpert Ultra* sebagai diagnosis awal MTB dilanjutkan dengan kombinasi pemeriksaan deteksi antigen, tehnik molekuler, pewarnaan mikroskop, dan kultur (Donovan et al., 2020; Manyelo et al., 2021; Seddon et al., 2019). *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) lainnya yang dapat digunakan yaitu uji *loop-mediated isothermal amplification assay* (LAMP) dengan sensitivitas 88-96% dan spesifitas 80-100%, PCR *amplicor TB* dengan sensitifitas 40% dan spesifitas 90-100%, dan Genotip MTBDRplus dengan sensitivitas 33% dan spesifitas 98% (Manyelo et al., 2021).

4. Adenosin Deaminase (ADA)

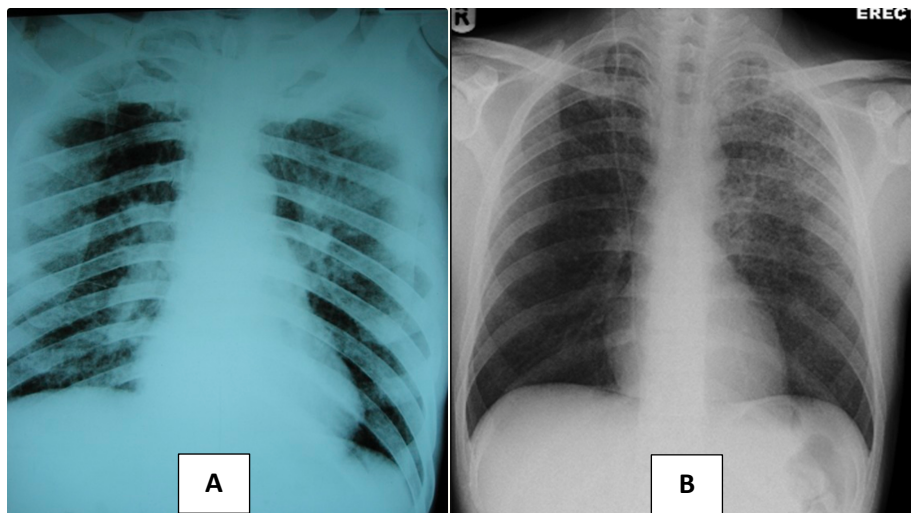
Penelitian terbaru menyebutkan parameter biokimia dengan kinerja terbaik untuk mendiagnosis MTB adalah *adenosine deaminase* (ADA) yang memiliki spesifisitas 95%, namun sensitivitasnya rendah (55%) pada cut off >6U/L, sedangkan pasien MTB dengan cut off 10 U/L memiliki sensitivitas 90,62% dan spesifisitas 95,65%. Hal ini membuktikan bahwa aktivitas ADA CSF merupakan pemeriksaan tambahan yang cepat dan terjangkau untuk membedakan MTB dari non-MTB. Kekurangan pemeriksaan ini adalah prediksi hasil neurologis yang buruk pada kasus MTB pediatrik (Solari et al., 2013).

5. Radiografi Toraks

Foto toraks dapat mendukung diagnosis MTB, terutama jika terdapat temuan klinis dan laboratorium. Selain itu juga dapat digunakan untuk membantu menilai keterlibatan TB paru. Radiografi toraks yang dapat ditemukan pada pasien MTB dewasa yaitu lesi tuberkulosis primer (TB aktif) pada hampir 50% kasus, sering muncul

sebagai gambaran infiltrat dan penyebaran milier (nodul kecil yang menyebar di seluruh lapang paru). Temua lainnya yaitu efusi pleura dan

fibrotik paru, namun pada beberapa kasus tidak dijumpai kelainan foto toraks (Foppiano Palacios and Saleeb, 2020).



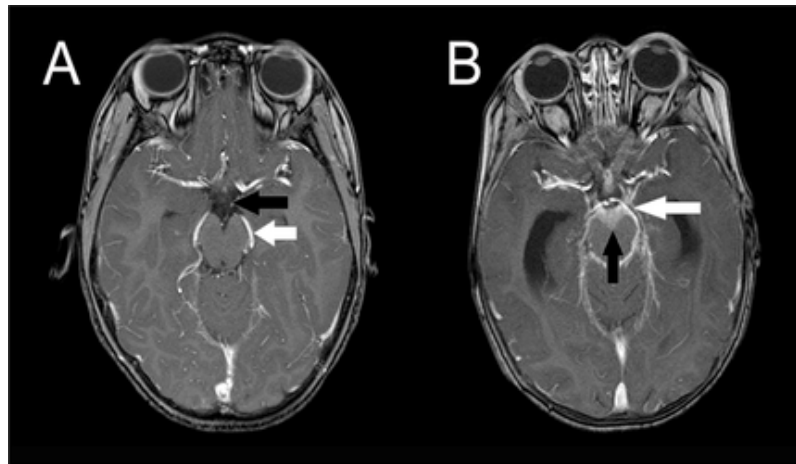
Gambar 2. Temuan Foto toraks pada MTB. (A) Gambaran infiltrat dan limfadenopati perihiler; (B) gambaran milier. Sumber: (12)

6. Pencitraan Otak (*Neuroimaging*)

Neuroimaging dapat membantu lebih lanjut dalam diagnosis MTB. Pemeriksaan *Magnetic resonance imaging* (MRI) memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan *computed tomography* (CT) scan karena kualitasnya lebih tinggi untuk menilai batang otak dan tulang belakang pada MTB. (Chen et al., 2023) Pemeriksaan CT scan pada awal stadium menunjukkan normal hampir pada 30% kasus, sehingga *neuroimaging* yang normal pada awal MTB tidak meyingkirkan kemungkinan diagnosis MTB. Gambaran *neuroimaging* sering ditemukan pada MTB yaitu eksudat, infark, hidrocefalus komunikan, dan tuberkuloma. Gambaran lainnya yaitu infark dini, ensefalitis zona perbatasan, dan neuropati kranial (*arachnoiditis optokiasmatik*) dengan peningkatan puncak lipid pada spektroskopi resonansi magnetik (Aulakh and Chopra, 2018; Chen et al., 2023; Slane and Unakal, 2024).

a. Eksudat/Vaskulitis/Peradangan pembuluh darah

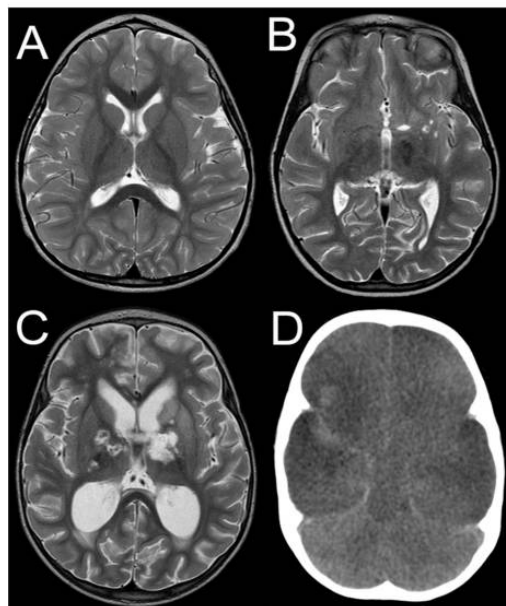
Kuman *Mtb* yang masuk ke otak akan memicu respons inflamasi sehingga terbentuk eksudat. Eksudat menyebar sepanjang perluasan sisterna dari dasar otak, melapisi arteri besar dan perforator kecilnya, yaitu arteri serebral tengah dan perforatornya di sekitar dasar ventrikel ke-3 yang mengakibatkan kerusakan iskemik pada inti sub-talamus dan kapsul internal bawah. Eksudat di sisterna basal berkontribusi terhadap kelainan pembuluh darah otak, perkembangan hidrocefalus, dan peningkatan tekanan intrakranial. Keterlibatan pembuluh darah kecil yang mensuplai darah ke otak tengah dapat menyebabkan infark dan eksudat di sisterna interpeduncular dan mengganggu pembuluh darah yang mensuplai darah ke wilayah hipotalamus serta memicu gejala hipotalamus (Ltaief et al., 2021).



Gambar 2. MRI Kepala dengan peningkatkan kontras T1. (A) MRI pasien normal menunjukkan cairan serebrospinal di dalam sisterna (sisterna interpeduncular, panah hitam) dan arteri serebral posterior normal (panah putih); (B) MRI pasien dengan MTB menunjukkan eksudat di sisterna interpeduncular, (panah hitam) dan arteri serebri posterior (panah putih). Sumber: (Ltaief et al., 2021)

Kelainan vaskular meliputi infiltrasi peradangan dari tunika adventitia arteri dan vena dalam, mengakibatkan peri-atau pan-arteritis yang melibatkan segmen atau seluruh ketebalan jaringan dinding pembuluh darah. Peradangan pembuluh darah menyebabkan penebalan pembuluh darah intima

sehingga terjadi stenosis atau oklusi pembuluh darah. Selanjutnya, vasospasme akan menyebabkan penurunan aliran darah otak secara keseluruhan sehingga menimbulkan risiko iskemia, infark, dan hasil akhir pasien yang buruk (Ltaief et al., 2021).

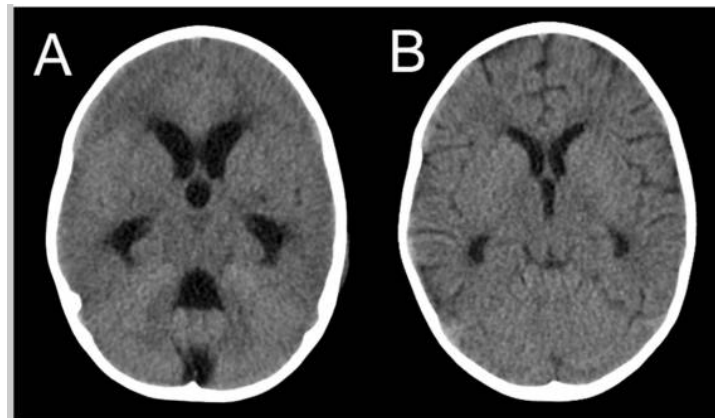


Gambar 3. Berbagai Pola infark pada MTB. (A) T2-weighted MRI menunjukkan ventrikel normal dan tidak ada infark; (B) T2-weighted MRI menunjukkan infark kecil unilateral yang tersebar (panah); (C) T2-weighted MRI menunjukkan infark yang lebih luas pada talamus dan ganglia basal (tanda panah); (D) CT scan kepala menunjukkan infark global disertai edema otak. Sumber: (18)

b. Hidrosefalus

Perluasan eksudat ke dalam sisterna basal menyebabkan terbentuknya cincin eksudat di sekitar otak tengah dan penyumbatan aliran CSF di sekitar batang otak bagian atas. Eksudat berkumpul di sekitar saluran serebral pada ventrikel ke-tiga dan keempat mengakibatkan sumbatan aliran CSF sistem ventrikel sehingga terjadi hidrosefalus. Tekanan dari ventrikel

yang melebar dan tekanan yang berlawanan dari edema otak akibat proses patologis dapat berdampak negatif pada materi abu-abu dan putih, menyebabkan hilangnya mielin yang pucat dan menyebar, dan peningkatan tekanan intrakranial yang dapat sangat mengganggu aliran darah otak. Angka kejadian hidrosefalus pada pasien MTB mencapai sekitar 75-80% (Ltaief et al., 2021)

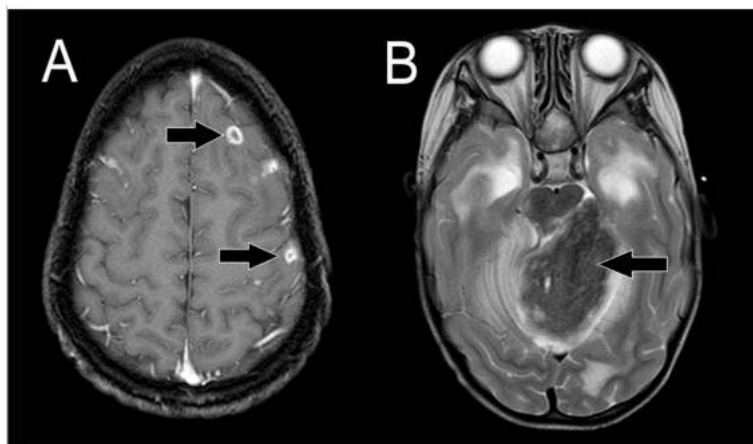


Gambar 4. Hidrosefalus pada CT Scan Kepala pasien MTB. (A) Gambaran CT scan kepala awal pasien MTB menunjukkan hidrosefalus akut ditandai dengan pelebaran ventrikel dan kompresi otak; (B) CT scan kepala pasien yang sama setelah 3 minggu terapi medis menunjukkan resolusi hidrosefalus. Sumber: (18)

c. Tuberkuloma

Tuberkuloma merupakan manifestasi tersering dari tuberkulosis syaraf. Tuberkuloma dapat ditemukan berdiri sendiri atau bersamaan dengan MTB. Tuberkuloma dapat ditemukan pada 4-39% kasus MTB. Tuberkuloma diduga berasal dari perluasan tuberkel pada parenkim paru yang menyebar secara hematogen atau limfogen. Lesi ini biasanya granulomatosa yang terdiri dari pusat nekrotik yang dikelilingi oleh sel

epiteloid (yang dapat bergabung membentuk sel datia Langhans), limfosit dan astrosit, dan berhubungan dengan edema perifer dan proliferasi pembuluh darah. Seiring berjalannya waktu, tuberkuloma menjadi terorganisir secara terpisah dan terikat oleh tepi jaringan ikat serat retikulin, yang meningkatkan kontras pencitraan otak. Tuberkuloma terdapat di otak besar, otak kecil dan batang otak (Ltaief et al., 2021).



Gambar 5. Berbagai pola dan karakteristik tuberkuloma otak. (A) T1-*weighted* MRI menunjukkan tuberkuloma multiple berbentuk cincin (panah hitam); (B) T2-*weighted* MRI menunjukkan tuberkuloma besar di serebelum yang menekan batang otak, dikelilingi edema dan hidrocefalus akibat obstruksi CSF (panah hitam).
Sumber: (18)

DIAGNOSIS DENGAN SISTEM SKORING

Diagnosis dini berperan penting dalam pengobatan MTB dan menentukan *outcome* penyakit. Gejala awal MTB seringkali tidak spesifik, sehingga mulai tahun 2010 diagnosis MTB ditegakkan menggunakan kriteria diagnosis yang disebut dengan *Uniform Tuberculous Meningitis Research Case Definition* (UTMRCD) atau dikenal juga dengan skoring lancet yang dikembangkan oleh Marais dkk. Skoring ini dinilai berdasarkan manifestasi klinis, CSF, pencitraan otak, dan bukti infeksi TB ditempat lain. Hasil dari skoring tersebut MTB dikategorikan sebagai *definite*, *probable*, dan *possible* atau tidak ada

MTB (Marais et al., 2010; Solomons et al., 2014).

Diagnosis *definite* (pasti) MTB jika BTA pada mikrosopi CSF, kultur *Mtb* CSF positif, dan/atau NAAT CSF positif dengan gejala/tanda mengarah ke MTB atau ditemukan BTA pada histologi yang sesuai dengan tuberkulosis otak pada otopsi. *Probable* MTB jika total skor diatas 12 poin dan terdapat kelainan neurologi yang terlihat pada ct scan kepala atau skor diatas 10 poin tanpa kelainan neurologi pada ct scan kepala. *Possible* MTB jika skor 6-11 dengan kelainan neurologi pada CT Scan kepala atau 6-9 tanpa kelainan neurologi (Marais et al., 2010; Solomons et al., 2014).

Tabel 3. Kriteria Diagnosis Berdasarkan UTMRC

Kriteria	Skor
<i>Kriteria klinis (skor maksimal 6)</i>	
Gejala lebih dari 5 hari	4
Gejala sistemik curiga TB (1 atau lebih): penurunan berat badan/BB sulit naik, keringat malam, batuk menetap > 2 minggu.	2
Riwayat kontak (dalam 1 tahun) dengan pasien TB atau tes tuberkulin (+) atau IGRA (+) pada anak < 10 tahun	2
Defisit neurologi fokal (tidak termasuk paresis saraf kranial)	1
Paresis saraf kranial	1
Penurunan kesadaran	1
<i>Kriteria CSS (skor maksimal 4)</i>	
Penampakan Jernih	1
Jumlah sel: 10-500/u	1

Predominan limfosit (>50%)	1
Protein >1 g/dL	1
Rasio glukosa CSS: plasma < 50% atau kadar glukosa CSS < 2.2 mmol/L	1
<i>Pencitraan Otak (skor maksimal 6)</i>	
Hidrosefalus	1
Penyangatan meningen basal	2
Tuberkuloma	2
Infark	1
Hiperdensitas basal pra-kontras	2
<i>Bukti TB ekstrapulmonar (skor maksimal 4)</i>	
Foto toraks TB aktif: TB paru skor 2; TB milier skor 4	
CT/MRI/USG: terdapat TB di luar SSP	2/4
Kultur BTA (+) sputum, kelenjar getah bening, bilasan lambung, kultur darah	2
Nucleid Acid Amplification Test (NAAT) (+) terhadap MTB dari specimen di luar SSP	4
	4

Dikutip dari (19)

Diagnosis Banding

Meningitis tuberkulosis penting dibedakan dari meningitis virus atau meningitis bakterial akut. Onset demam dapat membantu membedakan ketiganya. Pada meningitis virus, manifestasi paling menonjol adalah demam tinggi mendadak dengan cepat diikuti kejang serta penurunan kesadaran. Hal ini karena virus biasanya langsung menyerang parenkim otak, sehingga kejang akan muncul dalam 24 jam sejak pasien mengalami demam.

Pada meningitis bakterialis akut, onset kejang biasanya lebih lambat yaitu sekitar 3 hari dari gejala prodromal awal. Sedangkan pada MTB, onset kejang biasanya muncul dalam 2 minggu setelah gejala prodromal. Meskipun demikian, anamnesis dan pemeriksaan fisik saja sering sulit untuk dapat membedakan ketiganya, oleh karena itu perlu dilakukan analisis CSF (Handryastuti and Latifah, 2023; Slane and Unakal, 2024).

Tabel 4. Perbedaan MTB dengan meningitis lainnya

Parameter	Meningitis bakteri	Meningitis virus	Meningitis TB
Onset kejang	3 hari sejak gejala prodormal	24 jam setelah demam	2 minggu setelah gejala prodormal
Leukosit (mm ³)	100-100.000 atau lebih, dominan PMN	Jarang > 1000, dominan MN	10-500, dominan limfosit
Protein (mg/dL)	Naik, 100-500	Sedikit meningkat, 50-200	Meningkat, 100-3000
Glukosa (mg/dL)	Turun, <40 atau <50 glukosa serum	Normal, terkadang turun <40	Turun, <50 dan akan terus turun jika tidak diobati.

Dikutip dari (21)

Tatalaksana dan Respon Terapi Obat Anti Tuberkulosis

Regimen standar OAT RHZE selama 12 bulan tetap menjadi terapi utama, yaitu isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) dan etambutol (E) selama 2 (dua) bulan (fase intensif)

diikuti dengan 10 (sepuluh) bulan pengobatan fase lanjutan dengan H dan R (Kemenkes RI, 2023). Pada MTB resisten obat, lini kedua seperti moksifloksasin, levofloksasin, linezolid, dan delamanid menjadi terapi utama sebagaimana dirangkum pada Tabel 5.

Tabel 5. Panduan OAT dan efektivitasnya pada MTB

Obat	Dosis	Penetrasi CSF	ESO penting	Keterangan
Obat lini pertama (SO)				
Isoniazid	5 (4-6)	Baik	Neuropaati perifer, hepatotoksik	
Rifampicin	10 (8-12)	Buruk	Hepatotoksik	
Pyrazinamid	25 (20-30)	Baik	Hepatotoksik, ruam kulit	
Etambutol	15 (12-18)	Buruk	Neuritis optik (jarang)	
Obat lini kedua (MDR)				
Grup A				
Fluoroquinolons:				
- Moksifloksasin	10-15 mg/kg	Sedang-baik	artralgia/radang sendi, halusinasi.	Mungkin membutuhkan dosis yang lebih tinggi.
- Levofloksasin	15-20 mg/kg		Perpanjangan QT	
Bedaquiline	30 kg: 400 mg setiap hari × 2 minggu, kemudian 200 mg BB/B × 22 minggu 15-30 kg: 200 mg setiap hari × 2 minggu, kemudian 100 mg BB/B × 22 minggu	Hampir tidak ada	Pemanjangan QT, arthralgia, hepatotoksik	Dosis untuk anak <6 tahun atau <15 kg saat ini sedang ditentukan. Apakah menembus jaringan otak tikus
Linezolid	<15 kg: 15 mg/kg; ≥15 kg: 10-12 mg/kg	Baik	Myelosupresi, neuropati perifer, neuritis optik, asidosis laktat	Membutuhkan pemantauan ketat terhadap ESO.
Grup B				
Sikloserin/terizidon	15-20 mg/kg	Baik	neuropsikiatrik	
Clofazimin	>20 kg: 100 mg/hari 10-20 kg: 50 mg/hari atau 100 mg setiap hari ke-2 5-<10 kg: 50 mg setiap hari ke-2 atau 100 mg M/B/F	Buruk	Perpanjangan QT, perubahan warna kulit, iktiosis	
Grup C				
Amikasin	15-20 mg/kg	buruk	(ireversibel), nefrotoksik	Sedikit lebih baik selama

				peradangan akut. Cobalah untuk menghindari karena gangguan pendengaran
Delamanid	>34 kg: 100 mg BD 20–34 kg: 50 mg BD 10–<20 kg: 25 mg BD	buruk	Perpanjangan QT, efek samping neuropsikiatri	Konsentrasi jaringan otak yang baik pada kelinci
Meropenem	15–20mg/kg	Buruk hingga sedang	Gangguan saluran cerna, sakit kepala, respons alergi	Pengobatan penyelamatan pada kasus MDR-TB dengan resistensi terhadap fluoroquinolon
Etionamid/ protionamid	15-20 mg/kg	baik		Efek samping GIT
Asam aminosalisilat	para 200-300	buruk	Gangguan saluran cerna	

Kortikosteroid

Pemberian kortikosteroid sebagai terapi tambahan MTB telah direkomendasikan lebih dari 60 tahun karena dapat mengurangi angka mortalitas. Pemberian kortikosteroid bersamaan dengan terapi OAT dapat mengurangi penetrasi OAT ke dalam sistem saraf pusat, menyebabkan

perdarahan gastrointestinal, meningkatkan resiko cacat neurologis. Steroid yang direkomendasikan adalah deksametason dan prednisolon. Pemberian deksametason dapat mengurangi inflamasi, memperbaiki kerusakan BBB, menurunkan edema otak, dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien MTB-HIV (Lin, 2024).

Tabel 6. Dosis Deksametason menurut Thwaites *et al*

Minggu ke-	Derajat Keparahan MTB	
	I	II dan III
Minggu 1	0.3 mg/kg/hari IV	0.4 mg/kg/hari iv
Minggu 2	0.2 mg/kg/hari IV	0.3 mg/kg/hari iv
Minggu 3	0.1 mg/kg/hari PO	0.2 mg/kg/hari iv
Minggu 4	3 mg total/hari PO	0.1 mg/kg/hari iv
Minggu 5	Kurangi 1 mg/minggu selama 2 minggu	4 mg total/hari PO
Minggu 6	-	Kurangi 1mg/minggu selama 3 minggu

Dikutip dari (25)

Pembedahan

Terapi pembedahan dilakukan pada MTB dengan Hidrosefalus. Hidrosefalus merupakan komplikasi tersering pada MTB. Kondisi ini dapat ditangani dengan pemberian diuretik, agen osmotik, atau intervensi seperti pungsi lumbal serial, drainase ventrikel eksternal, atau *ventriculoperitoneal*

shunt (VPS). Indikasi VPS adalah kegagalan tatalaksana medikamentosa, hidrosefalus nonkomunikasi, atau kerusakan neurologis akibat ESO (Kemaloglu *et al.*, 2002). Pilihan Tindakan pembedahan lainnya yaitu *Endoscopic third ventriculostomy* (ETV), pembuatan lubang besar di dasar otak

agar CSF dapat keluar ke permukaan otak dan diserap. Sehingga Tindakan ini menjadi pilihan pada hidrosefalus obstruktif. Kelebihan cairan dapat mengalir melalui lubang ETV dan menghindari sumbatan otak. Keuntungan dari Tindakan ETV adalah: Menghindari implantasi benda asing sehingga meminimalkan resiko infeksi dan Pembentukan sirkulasi fisiologis CSF (Aulakh and Chopra, 2018).

Terapi lainnya

Tumor necrosis factor (TNF)- α memainkan peran kunci dalam patogenesis MTB dengan mengaktifkan makrofag dan membentuk granuloma kaseosa. Thalidomide, penghambat TNF- α , mengurangi peradangan dan meningkatkan kelangsungan hidup pada model hewan MTB, sehingga mengurangi separuh tingkat kematian. Namun, teratogenisitas dan potensinya untuk mengaktifkan sel-T membatasi penggunaannya pada wanita hamil. Aspirin memberikan efek antitrombotik dan antiinflamasi dengan menghambat siklooksigenase dan mengurangi pelepasan prostaglandin, sehingga menurunkan risiko stroke pada MTB. Yadav *et al.*, menyarankan untuk menggabungkan aspirin dan kortikosteroid untuk mengurangi mortalitas MTB. Rizvi *et al.*, menunjukkan bahwa meskipun aspirin yang dikombinasikan dengan regimen anti-TB tidak menurunkan mortalitas, namun secara signifikan mengurangi risiko stroke tanpa meningkatkan efek samping dibandingkan dengan plasebo.(Lin, 2024)

Evaluasi pengobatan

Efektivitas pedoman pengobatan MTB ditentukan oleh 2 faktor utama: (1) tingkat kesembuhan dan (2) tingkat resistensi obat yang didapat. Evaluasi pengobatan dilakukan setiap bulan mencakup perbaikan klinis, penambahan berat badan, dan pemantauan efek samping OAT. Apabila disertai infeksi TB paru primer maka perlu dilakukan pemeriksaan dahak di akhir fase intensif dan akhir pengobatan. Tes fungsi hati harus dilakukan pada minggu awal 2,4,6, dan 8 kemudian setiap bulan

selama beberapa bulan pertama pengobatan. Tes HIV harus dilakukan pada semua pasien MTB. Pasien MTB dikatakan sembuh jika sudah menyelesaikan pengobatan dan hasil kultur dahak negatif pada bulan ke-4 dan akhir pengobatan (Aulakh and Chopra, 2018).

PEMBAHASAN

Hasil kajian menunjukkan bahwa meningitis tuberkulosis (MTB) pada dewasa tetap menjadi salah satu bentuk TB ekstrapulmoner dengan mortalitas tertinggi, dan beban penyakit ini terutama diperberat oleh keterlambatan diagnosis serta kompleksitas respons imun pejamu. Temuan mengenai jalur penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* ke sistem saraf pusat melalui pembentukan dan pecahnya Rich focus menegaskan kembali bahwa patogenesis MTB tidak hanya bergantung pada keberadaan basil, tetapi juga ditentukan oleh aktivasi mikroglia, pelepasan sitokin proinflamasi, serta peningkatan aktivitas MMP yang merusak blood-brain barrier (Davis *et al.*, 2019; Rock *et al.*, 2005). Kombinasi mekanisme neuroinflamasi tersebut menjelaskan tingginya risiko edema serebral, vaskulitis, infark, dan hidrosefalus yang ditemukan pada gambaran neuroimaging, serta berkontribusi pada progresivitas penyakit yang cepat pada dewasa. Kaitan erat antara derajat inflamasi dan luaran klinis mendukung pentingnya intervensi dini sebelum terjadi kerusakan neurologis yang tidak reversibel.

Dari aspek diagnostik, kajian ini mengonfirmasi bahwa keterbatasan metode konvensional merupakan salah satu penyebab utama keterlambatan penegakan diagnosis MTB pada dewasa. Sensitivitas rendah pewarnaan Ziehl-Neelsen dan lamanya waktu tunggu hasil kultur menyebabkan ketergantungan klinisi pada interpretasi CSF dan pencitraan otak. Meskipun penggunaan GeneXpert dan Xpert Ultra meningkatkan sensitivitas, hasil negatif tetap tidak cukup untuk menyingkirkan MTB, sehingga pendekatan multimodal tetap diperlukan (Donovan *et al.*, 2020). Fakta bahwa MRI lebih sensitif dibanding

CT scan dalam mendeteksi eksudat basal, infark kecil, tuberkuloma, dan hidrocefalus menunjukkan bahwa neuroimaging berperan penting dalam diagnosis dini. Namun, terbatasnya ketersediaan MRI di sebagian besar fasilitas di Indonesia memperpanjang durasi keterlambatan diagnosis dan memperburuk luaran klinis.

Pembahasan juga menyoroti perbedaan signifikan manifestasi klinis MTB pada dewasa di negara dengan beban TB tinggi. Tingginya komorbiditas seperti TB paru aktif, HIV, malnutrisi, serta kondisi sosial ekonomi tertentu dapat memengaruhi respons imun, presentasi klinis, dan efektivitas terapi (Imran et al., 2018; Seddon et al., 2019). Fase prodromal yang panjang, ditambah keberagaman gejala yang tidak spesifik, sering menyebabkan MTB disalahartikan sebagai infeksi sistem saraf lainnya pada fase awal. Hal ini menunjukkan pentingnya pendekatan klinis berbasis kecurigaan tinggi, terutama pada pasien dengan faktor risiko epidemiologis.

Dalam tatalaksana, konsistensi hasil kajian memperlihatkan bahwa pemberian OAT jangka panjang (minimal 12 bulan) tetap efektif sebagai standar terapi. Penambahan kortikosteroid terbukti menurunkan mortalitas, terutama dengan dosis terstruktur seperti yang direkomendasikan oleh Thwaites et al. (2009). Namun, pada kasus resisten obat, penatalaksanaan menjadi lebih kompleks, mengingat efektivitas obat lini kedua dipengaruhi oleh penetrasi obat ke CSF, profil efek samping, dan status imun pasien. Hal ini memperkuat kebutuhan untuk memperluas akses DST molekuler dan penggunaan obat dengan penetrasi CNS tinggi seperti linezolid dan fluoroquinolon tertentu.

Tantangan klinis di Indonesia terletak pada kesenjangan antara pengetahuan ilmiah dan implementasi di lapangan. Akses terbatas terhadap pemeriksaan molekuler, keterlambatan rujukan dari fasilitas primer, serta distribusi alat pencitraan yang tidak merata menyebabkan MTB sering terdiagnosis pada stadium lanjut. Kondisi ini menunjukkan perlunya

peningkatan sistem rujukan cepat, edukasi klinisi untuk mengenali fase awal, serta pemanfaatan pemeriksaan berbiaya rendah yang tetap relevan seperti ADA CSF dalam situasi terbatas.

Secara keseluruhan, hasil pembahasan ini menegaskan bahwa perbaikan pengelolaan MTB pada dewasa membutuhkan integrasi tiga komponen utama: pemahaman patogenesis yang kuat, optimalisasi diagnostik modern, serta strategi implementasi klinis yang disesuaikan dengan konteks Indonesia. Upaya ini diharapkan dapat mempercepat deteksi dini, mengurangi komplikasi neurologis permanen, dan menurunkan tingkat mortalitas pada populasi dewasa.

KESIMPULAN

Kajian ini menunjukkan bahwa meningitis tuberkulosis pada dewasa tetap memiliki mortalitas tinggi akibat mekanisme inflamasi kompleks, gejala awal yang tidak khas, dan keterbatasan diagnostik. Integrasi temuan imunopatogenesis, pemeriksaan molekuler, dan neuroimaging terbukti penting dalam meningkatkan akurasi diagnosis. Secara klinis, hasil ini menegaskan perlunya pendekatan multimodal, peningkatan kewaspadaan pada fase awal, serta optimalisasi terapi OAT dan kortikosteroid. Tantangan lokal seperti keterbatasan fasilitas diagnostik dan komorbiditas tinggi tetap menjadi hambatan utama perbaikan luaran. Riset lanjutan perlu berfokus pada pengembangan biomarker CSF yang lebih sensitif, evaluasi strategi rifampisin dosis tinggi atau obat baru dengan penetrasi CNS optimal, serta studi berbasis populasi Indonesia untuk meningkatkan deteksi dini dan efektivitas terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Arshad, A., Dayal, S., Gadhe, R., Mawley, A., Shin, K., Tellez, D., Phan, P., Venketaraman, V., 2020. Analysis of Tuberculosis Meningitis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *J. Clin. Med.* 2020, Vol. 9, Page 2962-2962.
- Aulakh, R., Chopra, S., 2018. Pediatric Tubercular Meningitis: A Review. *J.*

- Pediatr. Neurosci. 373.
- Chen, X., Chen, F., Liang, C., He, G., Chen, H., Wu, Y., Chen, Y., Shuai, J., Yang, Y., Dai, C., Cao, L., Wang, X., Cai, E., Wang, J., Wu, M., Zeng, L., Zhu, J., Hai, D., Pan, W., Pan, S., Zhang, C., Quan, S., Su, F., 2023. MRI advances in the imaging diagnosis of tuberculous meningitis: opportunities and innovations. *Front. Microbiol.* 1308149.
- Davis, A.G., Rohlwick, U.K., Proust, A., Figaji, A.A., Wilkinson, R.J., 2019. The Pathogenesis of Tuberculous Meningitis. *J. Leukoc. Biol.* 267.
- Dian, S., Ardiansyah, E., Chaidir, L., van Laarhoven, A., Ruslami, R., Alisjahbana, B., Ganiem, A.R., van Crevel, R., 2024. Clinical Significance of Hyponatremia in Tuberculous Meningitis: A Prospective Cohort in Indonesia. *Open Forum Infect. Dis.*
- Donovan, J., Cresswell, F. V., Thuong, Nguyen Thuy Thuong, Boulware, D.R., Thwaites, G.E., Bahr, N.C., Aarnoutse, R.E., Anderson, S.T.B., Bahr, N.C., Bang, N.D., Boulware, D.R., Boyles, T., Te Brake, L.H.M., Chandra, S., Chow, F.C., Cresswell, F. V., Van Crevel, R., Davis, A.G., Dian, S., Donovan, J., Dooley, K.E., Figaji, A., Ganiem, A.R., Garg, R.K., Gibb, D.M., Hamers, R.L., Hiep, N.T.T., Imran, D., Imron, A., Jain, Sanjay K., Jain, Sunil K., Kalita, J., Kumar, R., Kumar, V., Van Laarhoven, A., Lai, R.P.J., Manesh, A., Marais, S., Mave, V., Meintjes, G., Meya, D.B., Misra, U.K., Modi, M., Ordonez, A.A., Phu, N.H., Pradhan, S., Prasad, K., Proust, A.M., Ramakrishnan, L., Rohlwick, U., Ruslami, R., Schoeman, J.F., Seddon, J.A., Sharma, K., Siddiqi, O., Solomons, R.S., Thuong, Nguyen T.T., Thwaites, G.E., Van Toorn, R., Tucker, E.W., Wasserman, S.A., Wilkinson, R.J., 2020. Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of Tuberculous Meningitis: A Small Step Forward. *Clin. Infect. Dis.* 2002–2005.
- Foppiano Palacios, C., Saleeb, P.G., 2020. Challenges in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* 20, 100164.
- Handryastuti, S., Latifah, D., 2023. Perbandingan Berbagai Sistem Skoring untuk Diagnosis Meningitis Tuberkulosis pada Anak. *Sari Pediatr.* 24, 425.
- He, R. li, Liu, Y., Tan, Q., Wang, L., 2023. The rare manifestations in tuberculous meningoencephalitis: a review of available literature. *Ann. Med.* 342–347.
- Imran, D., Estiasari, R., Maharani, K., Sucipto, Lestari, D.C., Yunus, R.E., Yuniastuti, E., Karyadi, T.H., Oei, D., Timan, I.S., Wulandari, D., Wahyuningsih, R., Adawiyah, R., Kurniawan, A., Mulyadi, R., Karuniawati, A., Jaya, U.A., Safari, D., Van Laarhoven, A., Alisjahbana, B., Dian, S., Chaidir, L., Ganiem, A.R., Lastri, D.N., Aye Myint, K.S., Van Crevel, R., 2018. Presentation, etiology, and outcome of brain infections in an Indonesian hospital: A cohort study. *Neurol. Clin. Pract.* 8, 379–388.
- Kemaloglu, S., Özkan, Ü., Bukte, Y., Ceviz, A., Özates, M., 2002. Timing of Shunt Surgery in Childhood Tuberculous Meningitis with Hydrocephalus. *Pediatr. Neurosurg.* 194–198.
- Kemenkes RI, 2018. Tuberkulosis (TB). *Tuberkulosis* 1, 2018.
- Kemenkes RI, 2023. Petunjuk Teknis Tata Laksana Tuberkulosis Anak Dan Remaja Indonesia 2023.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020. Pedoman Nasional Tatalaksana Tuberkulosis 70–73.
- Kim, H., Lee, J.M., Park, J.S., Jo, S.A., Kim, Y.O., Kim, C.W., Jo, I., 2008. Dexamethasone coordinately regulates angiopoietin-1 and VEGF: a mechanism of glucocorticoid-induced stabilization of blood-brain barrier. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 243–248.
- Lin, F., 2024. Tuberculous Meningitis Diagnosis and Treatment: Classic approaches and phatways. *Fontiers*

- Imunol. 1–9.
- Ltaief, Z., Schneider, A.G., Liaudet, L., 2021. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO₂ gap. *Crit. Care*.
- Manyelo, C.M., Solomons, R.S., Walzl, G., Chegou, N.N., 2021. Tuberculous Meningitis: Pathogenesis, Immune Responses, Diagnostic Challenges, and the Potential of Biomarker-Based Approaches. *J. Clin. Microbiol.* e01771-20.
- Marais, S., Thwaites, G., Schoeman, J.F., Török, M.E., Misra, U.K., Prasad, K., Donald, P.R., Wilkinson, R.J., Marais, B.J., 2010. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet. Infect. Dis.* 803–812.
- Randall, P.J., Hsu, N.J., Lang, D., Cooper, S., Sebesho, B., Allie, N., Keeton, R., Francisco, N.M., Salie, S., Labuschagné, A., Quesniaux, V., Ryffel, B., Kellaway, L., Jacobs, M., 2014. Neurons are host cells for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 1880–1890.
- Rock, R.B., Hu, S., Gekker, G., Sheng, W.S., May, B., Kapur, V., Peterson, P.K., 2005. *Mycobacterium tuberculosis*-induced cytokine and chemokine expression by human microglia and astrocytes: effects of dexamethasone. *J. Infect. Dis.* 2054–2058.
- Seddon, J.A., Tugume, L., Solomons, R., Prasad, K., Bahr, N.C., Aarnoutse, R.E., Anderson, S.T.B., Bang, N.D., Boulware, D.R., Boyles, T., de Brake, L.H.M., Chandra, S., Chow, F.C., Cresswell, F. V., van Crevel, R., Davis, A.G., Dian, S., Donovan, J., Dooley, K.E., Figaji, A., Rizal, A.G., Garg, R.K., Gibb, D.M., Hamers, R.L., Hiep, N.T.T., Imran, D., Imron, A., Jain, Sanjay K., Jain, Sunil K., Jeejeebhoy, B., Kalita, J., Kumar, R., Kumar, V., van Laarhoven, A., Lai, R.P.J., Manesh, A., Marais, S., Mave, V., Meintjes, G., Meya, D.B., Misra, U.K., Modi, M., Ordonez, A.A., Phu, N.H., Pradhan, S., Proust, A.M., Ramakrishnan, L., Rohlwink, U., Ruslami, R., Schoeman, J.F., Sharma, K., Siddiqi, O., Solomons, R.S., Thuong, N.T.T., Thwaites, G.E., van Toorn, R., Tucker, E.W., Wasserman, S.A., Wilkinson, R.J., 2019. The current global situation for tuberculous meningitis: Epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. *Wellcome Open Res.* 1–15.
- Slane, V.H., Unakal, C.G., 2024. Tuberculous Meningitis. *StatPearls*.
- Solari, L., Soto, A., Agapito, J.C., Acurio, V., Vargas, D., Battaglioli, T., Accinelli, R.A., Gotuzzo, E., van der Stuyft, P., 2013. The validity of cerebrospinal fluid parameters for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Int. J. Infect. Dis.*
- Solomons, R.S., Wessels, M., Visser, D.H., Donald, P.R., Marais, B.J., Schoeman, J.F., Van Furth, A.M., 2014. Uniform Research Case Definition Criteria Differentiate Tuberculous and Bacterial Meningitis in Children. *Clin. Infect. Dis.* 1574–1578.
- Thwaites, G., Fisher, M., Hemingway, C., Scott, G., Solomon, T., Innes, J., 2009. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J. Infect.* 167–187.