

Relationship Between Delta Like Ligand 1 (DLL-1) Levels in Serum and Cerebrospinal Fluid (CSF) with The Severity of Tuberculosis Meningitis

Hubungan Kadar *Delta Like Ligand 1* (DLL-1) Serum dan Cairan Serebrospinal (CSS) Terhadap Derajat Keparahan Meningitis Tuberkulosis

Abdul Razak ^a, Syarif Indra ^a, Restu Susanti ^{a*}, Yuliarni Syafrita^a, Reno Bestari ^a,
Gunawan Septa Dinata ^a

^a Department of Neurology, Faculty of Medicine, Universitas Andalas / dr. M. Djamil General Hospital,, Padang, West Sumatra, Indonesia.

*Corresponding Authors: restusanti@yahoo.com

Abstract

Tuberculous meningitis (TBM) is an infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) affecting the meninges, characterized by high morbidity rates. The prognosis of TBM is partially determined by clinical severity, classified according to the British Medical Research Council (BMRC) scale. Delta Like Ligand 1 (DLL-1) is a transmembrane protein that plays a role in the formation of lipid cells, which are essential for the survival, virulence, and defense of M.tb against the host immune system. DLL-1 expression can be induced by the stimulation of M.tb cell walls in response to the human immune system. This study aims to analyze the correlation between DLL-1 levels in the serum and cerebrospinal fluid (CSF) with the clinical severity of TBM patients. A cross-sectional study was conducted involving 30 TBM patients treated at M. Djamil Central General Hospital, Padang, from October 2025 to January 2026. Serum and CSF DLL-1 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, while TBM severity was assessed based on the BMRC criteria. Data analysis was performed using SPSS version 26.0 with a significance level of $p < 0.05$. The results of the analysis showed no significant difference in serum DLL-1 levels ($p = 0.129$) or CSS DLL-1 levels in relation to the severity of TBM ($p = 0.097$).

Keywords: Delta-Like Ligand I, Serum, Cerebrospinal Fluid, Tuberculous Meningitis, British Medical Research Council Severity Scale.

Abstrak

Meningitis tuberkulosis (TBM) merupakan infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* (M.Tb) pada selaput meninges dengan tingkat morbiditas yang tinggi. Prognosis TBM salah satunya ditentukan oleh derajat keparahan klinis berdasarkan klasifikasi *British Medical Research Council* (BMRC). *Delta Like Ligand 1* (DLL-1) adalah protein transmembran yang berperan dalam pembentukan sel lemak (lipid) yang dibutuhkan M.tb untuk kelangsungan hidup, virulensi, dan pertahanan terhadap sistem imun inang. Ekspresi DLL-1 dapat terinduksi oleh stimulasi dinding sel M.tb terhadap respon imun manusia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar DLL-1 dalam serum dan cairan serebrospinal (CSS) dengan derajat keparahan klinis pasien TBM. Penelitian ini menggunakan desain potong lintang (*cross-sectional*) terhadap 30 pasien TBM yang menjalani pengobatan di RS M. Djamil Padang pada periode Oktober 2025 hingga Januari 2026. Kadar DLL-1 serum dan CSS diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), sedangkan derajat keparahan TBM dinilai berdasarkan kriteria BMRC. Analisis data dilakukan menggunakan SPSS versi 26.0 dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar DLL-1 serum ($p = 0,129$) dan kadar DLL-1 CSS terhadap derajat keparahan TBM ($p = 0,097$).

Kata Kunci: Delta Like Ligand 1, Serum, Cairan Serebrospinal, Meningitis Tuberkulosis, Derajat Keparahan British Medical Research Council



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** – You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** – You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** – If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 29/01/2026,
Revised: 18/04/2026,
Accepted: 18/04/2026,
Available Online: 03/05/2026.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i2.1514>

Pendahuluan

Infeksi Tuberkulosis (TB) tetap menjadi penyebab utama kematian global akibat agen infeksius *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), dengan angka morbiditas mencapai 1,23 juta kasus pada tahun 2024.[1,2] Sekitar 5% dari kasus TB ekstraparu bermanifestasi sebagai meningitis tuberkulosis (TBM), yaitu peradangan pada selaput selubung otak dan medula spinalis dengan prognosis yang berat.[3,4] Tanpa tatalaksana yang adekuat, tingkat mortalitas TBM mendekati 100%, sementara dengan pengobatan angka kematian masih berkisar antara 20–67%[3,5,6]

Derajat keparahan klinis TBM berdasarkan kriteria *British Medical Research Council* (BMRC) merupakan prediktor utama luaran pasien, di mana derajat I (pasien sadar penuh dengan *Glasgow Comma Scale* (GCS) 15, tanpa defisit neurologis fokal) memiliki peluang sekitar 90% untuk bertahan hidup tanpa cacat, derajat II (GCS 11-14 atau GCS 15 namun terdapat defisit neurologis fokal) memiliki peluang sekitar 75% untuk bertahan hidup tanpa kecacatan, dan derajat III (GCS ≤ 10 dengan atau tanpa defisit neurologis fokal) memiliki peluang < 50% untuk bertahan hidup tanpa kecacatan jangka panjang.[7–9] Selain itu derajat keparahan dan prognosis TBM juga dipengaruhi beberapa hal seperti usia, indeks massa tubuh (IMT), dan gangguan neurologis.[10]

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri penyebab penyakit tuberkulosis pada manusia. Dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* terdiri dari peptidoglikan, yang terikat dengan arabinogalaktan dan asam mikolat (asam lemak) secara kovalen. Metabolisme asam lemak berkaitan erat dengan kelangsungan hidup, virulensi dan daya tahan *Mycobacterium tuberculosis* dari serangan sistem imun tubuh manusia. Ini menunjukkan pentingnya metabolisme lemak inang terhadap kelangsungan hidup *Mycobacterium tuberculosis*. [3,11] Secara molekuler, stimulasi komponen dinding sel M.tb menginduksi ekspresi *Delta Like Ligand 1* (DLL-1) melalui jalur pensinyalan IL-6/STAT3. Sebagai protein transmembran ligan *Notch*, DLL-1 berperan dalam regulasi aktivasi asam lemak dan diferensiasi adiposit. Eksfoliasi ligan DLL-1 yang terakselerasi selama infeksi M.tb memunculkan potensi protein ini sebagai biomarker spesifik infeksi tuberkulosis.[5,12]

Manifestasi klinis yang tidak spesifik sering kali menyebabkan keterlambatan diagnosis dan komplikasi berat.[9,13,14] Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada meningitis tuberkulosis ditemukan peningkatan DLL-1 pada serum dan CSS namun dengan sensitifitas dan spesifitas berbeda. Penelitian oleh Peng Yue et al., di Tiongkok dari tahun 2009-2012 didapatkan peningkatan kadar DLL-1 dalam CSS pada meningitis tuberkulosis dibandingkan pasien meningitis virus, meningitis bakteri, meningitis kriptokokus dan kelompok kontrol yang menggunakan nilai batas $\geq 0,77$ ng/ml dengan sensitifitas 100 % dan spesifitas 96,9%.[15] Penelitian sama yang dilakukan oleh Peng T et al., di China Oktober 2008 hingga Februari 2012 membandingkan kadar DLL-1 serum dan CSS pada pasien infeksi sistem saraf pusat dengan pasien tumor metastasis intrakranial dengan kanker paru tanpa gejala infeksi sistem saraf pusat, dengan hasil peningkatan DLL-1 pada serum (sensitifitas 82,3%; spesifitas 91%) dan CSS (sensitifitas 87%; spesifitas 99%) pada meningitis tuberkulosis dibanding yang lainnya.[5] Hal yang berbeda didapatkan pada penelitian Bahr et al., di Uganda tahun 2018, 139 pasien yang terinfeksi HIV dengan dugaan meningitis ditemukan peningkatan kadar DLL-1 pada CSS pasien meningitis tuberkulosis dibanding meningitis jenis lainnya dengan nilai batas > 1150 pg/ml memiliki sensitivitas yang rendah (32%) tetapi spesifitas yang tinggi (98%).[16]

Penelitian lain oleh Xie J et al., dari September 2021 hingga Juli 2022 didapatkan peningkatan DLL-1 pada pasien TB aktif, dengan tingkat yang lebih tinggi pada pasien TB sedang/berat dibandingkan dengan

pasien TB ringan atau tanpa TB.[17] Penelitian lainnya juga dilakukan di Cina oleh Li J et al., dari tahun 2008 hingga 2010 didapatkan peningkatan kadar DLL-1 serum dan CSS pada kelompok meningitis tuberkulosis dibandingkan dengan meningitis virus, meningitis bakteri dan kelompok kontrol. Kemudian dilakukan pengamatan pada pasien meningitis tuberkulosis yang diberi pengobatan. Pada pasien yang pulih ditemukan penurunan kadar DLL-1 CSS, dan terdapat peningkatan kadar DLL-1 CSS pada pasien yang mengalami perburukan kondisi. Sehingga DLL-1 juga dapat mencerminkan derajat keparahan meningitis tuberkulosis.[18]

Saat ini, penelitian mengenai hubungan kadar *Delta Like Ligand 1* (DLL-1) pada serum dan CSS terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis masih terbatas. Hal ini menjadi latar belakang peneliti tertarik untuk menganalisis hubungan antara kadar DLL-1 serum dan CSS terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis.

Metode Penelitian

Desain Penelitian

Penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional* ini dilakukan untuk mengevaluasi hubungan kadar DLL-1 serum dan cairan serebrospinal terhadap derajat keparahan kmeningitis tuberkulosis.

Tempat, Waktu, Populasi, Sampel, dan Variabel Penelitian

Populasi penelitian terdiri dari semua pasien meningitis tuberkulosis yang berobat ke RS M. Djamil Padang dari bulan Oktober 2025 hingga Januari 2026. Pengumpulan sampel dilakukan secara berurutan hingga persyaratan minimum terpenuhi. Ukuran sampel dihitung menggunakan rumus untuk studi analitik kategorik numerik tidak berpasangan, dengan $\alpha = 0,05$ ($Z\alpha = 1,64$), $\beta = 0,10$ ($Z\beta = 1,28$), dan deviasi standar (S) = 6, [5] dan perbedaan rata-rata ($X_1 - X_2$) = 5, menghasilkan minimal 24 peserta. Setelah memperhitungkan potensi *dropout* sebesar 5%, sampel target adalah 25 peserta. Pada akhirnya, 30 pasien yang memenuhi semua kriteria kelayakan direkrut. Pasien memenuhi syarat untuk dimasukkan jika mereka memiliki diagnosis meningitis tuberkulosis yang dikonfirmasi dan didokumentasikan dalam rekam medis mereka dan memberikan persetujuan tertulis. Peserta dikeluarkan jika mereka memiliki riwayat penyakit trauma kepala, stroke, alzheimer, tumor, sepsis, dan parkinson.

Karakteristik data usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), dan gangguan neurologis, berdasarkan rekam medis. Derajat keparahan meningitis tuberkulosis diklasifikasikan menurut *British Medical Research Council* (BMRC) [7].

Sampel darah vena dan CSS masing masing sebanyak 2 cc dikumpulkan, diproses, dan dianalisis untuk kadar DLL-1 serum dan CSS menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Kami menggunakan immunoassay ultrasensitif dengan menggunakan Human dLL1 (Delta Like Protein 1) ELISA Kit (ELK Biotechnology, China; No. Katalog ELK4846, Sensitivitas: 0,055 ng/ml) sesuai dengan protokol produsen. Metode ini dapat mendeteksi kadar biomarker dalam plasma dan CSS dengan sensitivitas hingga kisaran nanogram per mililiter (ng/mL). Semua sampel diproses bekerja sama dengan Laboratorium Biomedis, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Pengolahan dan Analisis Data

Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS versi 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik peserta. Normalitas variabel kontinu dinilai dengan data yang terdistribusi normal disajikan sebagai mean \pm standar deviasi dan data yang tidak terdistribusi normal sebagai median. Perbandingan antar kelompok untuk kadar DLL-1 serum dan CSS dilakukan menggunakan *Kruskall Wallis test*. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.[19]

Persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RS M. Djamil Padang dengan nomor DP.04.03/D.XVI.10.1/2/481/2025 sesuai dengan prinsip-prinsip Deklarasi Helsinki. Persetujuan tertulis diperoleh dari semua peserta atau wali hukum peserta sebelum pendaftaran. Kerahasiaan dan anonimitas data peserta dijaga dengan ketat. Tim peneliti memastikan bahwa peserta sepenuhnya diberi informasi tentang tujuan, prosedur, potensi risiko, dan manfaat penelitian.

Hasil dan Diskusi

Karakteristik dasar subjek penelitian ditampilkan dalam Tabel 1. Mayoritas pasien pada penelitian ini berusia 18-25 tahun (43,3%), jenis kelamin laki-laki (60,0%), indeks massa tubuh (IMT) kategori berat badan normal/ *normoweight* (56,7%) dan gangguan neurologis terbanyak adalah vaskulitis (46,7%).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

	Median (min-max)	n (%)
Usia (tahun)		
Kategori usia	18-25 tahun	13 (43.3%)
	26-35 tahun	8 (26.7%)
	36-45 tahun	4 (13.3%)
	45-59 tahun	3 (10.0%)
	≥ 60 tahun	2 (6.7%)
Jenis kelamin	Laki-laki	18 (60%)
	Perempuan	12 (40%)
IMT	<i>Underweight</i>	9 (30%)
	<i>Normoweight</i>	17 (56.7%)
	<i>Overweight</i>	4 (13.3%)
	Obesitas	0 (0%)
Gangguan Neurologis	Hidrocefalus	10 (33.3%)
	Vaskulitis	14 (46.7%)
	Kejang	4 (13.3%)
	Paresis Nervus Cranialis	8 (26.7%)
Skor Marais	<i>Possible</i>	21 (70%)
	<i>Probable</i>	9 (30%)
Derajat TBM	I	3 (10%)
	II	17 (56.7%)
	III	10 (33.3%)
Kadar DLL-1 serum ng/mL	4,03 (3,58-6,23)	
Kadar DLL-1 CSS ng/mL	4,09 (3,84-4,68)	

Catatan: Data disajikan sebagai n (%), rata-rata ± SD, dan median (min-max)

Median kadar DLL- I serum 4.03 dengan rentang 3,58 hingga 6,23 dan kadar DLL-1 CSS 4,09 dengan rentang 3,84 hingga 4,68. Berdasarkan derajat TBM, sebagian besar pasien berada pada derajat II (56,7%), diikuti oleh derajat III (33,3%), dan hanya 10% pasien yang berada pada derajat I. Berdasarkan skor marais, klasifikasi TBM didapatkan *possible* pada 70% pasien, *probable* pada 30%, dan *definite* tidak ada.

Pada penelitian ini didapatkan jumlah meningitis tuberkulosis lebih banyak pada usia 18-25 tahun sebanyak 13 pasien (43,3%) diikuti usia 26-35 tahun (26,7%), dan usia 36-45 tahun (13,3%). WHO menyatakan penderita TB terbanyak terdapat pada usia produktif yakni 15-50 tahun (75%). Hal ini terkait dengan mobilitas dan interaksi sosial yang lebih tinggi pada kelompok usia ini serta kombinasi dari faktor gaya hidup dan sistem imun sehingga meningkatkan risiko penularan M.tb pada kelompok umur tersebut.[20]

Pasien laki laki 60% lebih banyak dibanding perempuan 40%. Penelitian lainnya oleh Peer (2023) dengan metode metaanalisis dari tujuh negara dari tahun 1990 hingga 2016, didapatkan kelompok usia lebih dari 15 tahun memiliki angka kejadian signifikan lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan.[21] Temuan ini konsisten dengan penelitian Dodd (2021) yang juga melaporkan pasien laki-laki memiliki risiko yang lebih tinggi untuk semua kelompok usia, terlepas dari status HIV pada meningitis tuberkulosis.[22] Menurut Gupta (2022) risiko lelaki dewasa terkena infeksi penyakit TB aktif 1,7 kali lipat lebih tinggi dibandingkan wanita. Hormon steroid, gen yang dikode kromosom seks dan miRNA memodulasi sistem imun bawaan dan adaptif secara berbeda pada laki-laki dan perempuan, baik pada manusia ataupun hewan.[23] Selain itu, laki-laki cenderung memiliki jumlah kontak sosial yang lebih tinggi, bekerja di pekerjaan berisiko tinggi dan terlibat dalam perilaku berisiko tinggi seperti merokok.[24]

Pada penelitian ini, indeks massa tubuh (IMT) yang terbanyak didapatkan adalah *normoweight* (56,7%). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian He dari Januari 2020 - Desember 2021 dengan IMT 23.47 ± 2.38 kg/m². [25] Kerentanan terhadap infeksi seringkali berhubungan dengan status malnutrisi, baik *underweight*, *overweight* dan obesitas. Pasien dengan status gizi normal yang terinfeksi M.tb dapat berupa infeksi TB laten dibandingkan infeksi TB aktif. Hal ini dikarenakan sistem imun bekerja dengan baik, sehingga dapat menahan

laju infeksi M.tb dan menyebabkan terbentuknya granuloma yang mengisolasi kuman M.tb dan mencegah penyebarannya.[26] Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian metaanalisis Franco (2024) dari 51 penelitian didapatkan malnutrisi dapat meningkatkan risiko infeksi TB sebanyak 2 kali lipat dibawah 10 tahun.[27] Malnutrisi memengaruhi imunitas baik imunitas bawaan ataupun adaptif individu sehingga rentan terhadap berbagai infeksi. Fagositosis dan kaskade komplemen merupakan mekanisme utama yang terlibat dalam eliminasi organisme patogen didalam tubuh, dengan cara menghancurkan mikroorganisme. Malnutrisi membuat kedua fungsi tersebut terganggu sehingga kemampuan untuk membunuh patogen juga berkurang secara signifikan. Selain itu, fungsi berbagai jenis sel penyaji antigen seperti limfosit B, makrofag, sel dendritic, dan sel Kupffer menurun pada malnutrisi.[26] IMT normal dapat menunjukkan status gizi yang baik, namun hal ini tidak menjamin perlindungan terhadap infeksi M.tb. Kerentanan terhadap M.tb bersifat multifaktorial. Faktor genetik dan imunologi juga berperan dalam kerentanan terhadap infeksi M.tb, sehingga individu dengan status gizi yang baik pun dapat mengalami infeksi jika sistem imun mereka tidak mampu melawan patogen tersebut.[28]

Pada penelitian ini satu pasien dapat memiliki lebih dari satu gangguan neurologis sehingga total persentase akan >100%. Gangguan neurologis terbanyak adalah vaskulitis 14/30 pasien (46,7%) diikuti hidrosefalus 10/30 (33,3%), paresies *nervus kranialis* 8/30 pasien (26,7%) dan kejang 4/30 pasien (13,3%). Sejalan dengan penelitian Shymal (2025) dari 100 pasien meningitis tuberkulosis didapatkan vaskulitis 42 pasien (42%), kejang 29 pasien (29%), defisit *nervus cranialis* 23 pasien (23%), dan hidrosefalus 32 pasein (32%).[29] Vaskulitis pada meningitis tuberkulosis terjadi pada 15% hingga 57% tergantung modalitas diagnostik yang tersedia.[6] Infeksi M.tb pada sistem saraf pusat akan menghasilkan eksudat yang terakumulasi pada daerah basis kranium, menyebabkan hambatan dari aliran CSS, infark otak, penjeratan dari saraf-saraf kranial terutama yang berada di basis kranium dan peningkatan tekanan intrakranial.[30] Derajat TBM terbanyak pada penelitian ini didapatkan derajat II BMRC sebanyak 56,7%. Hal ini disebabkan oleh gejala yang tidak spesifik seperti sakit kepala sering menyebabkan keterlambatan diagnosis TBM.[31]

Pada penelitian ini didapatkan kadar DLL-1 serum 4,03 (3,58-6,23) ng/mL dan kadar DLL-1 CSS 4,09 (3,84-4,68) ng/mL. Beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa pada meningitis tuberkulosis didapatkan peningkatan DLL-1 serum dan CSS namun dengan spesifitas dan sensitifitas berbeda. Penelitian oleh Peng T et al., di China Oktober 2008 hingga Februari 2012 membandingkan kadar DLL-1 serum dan CSS pada pasien infeksi sistem saraf pusat dengan pasien tumor metastasis intrakranial dengan kanker paru tanpa gejala infeksi sistem saraf pusat, dengan hasil peningkatan DLL-1 pada serum (sensitifitas 82,3%; spesifitas 91%) dan CSS (sensitifitas 87%; spesifitas 99%) pada meningitis tuberkulosis dibanding yang lainnya.[5] Penelitian oleh Peng Yue et al., di Tiongkok dari tahun 2009-2012 didapatkan peningkatan kadar DLL-1 dalam CSS pada meningitis tuberkulosis dibandingkan pasien meningitis virus, meningitis bakteri, meningitis kriptokokus dan kelompok kontrol yang menggunakan nilai batas $\geq 0,77$ ng/ml dengan sensitifitas 100 % dan spesifisitas 96,9%.[15] Penelitian lainnya juga dilakukan di Cina oleh Li J et al., dari tahun 2008 hingga 2010, terdapat peningkatan kadar DLL-1 serum dan CSS pada kelompok meningitis tuberkulosis dibandingkan dengan meningitis virus, meningitis bakteri dan kelompok kontrol.[18]

Hal yang berbeda didapatkan pada penelitian Bahr et al., di Uganda tahun 2018, 139 pasien yang terinfeksi HIV dengan dugaan meningitis ditemukan peningkatan kadar DLL-1 pada CSS pasien meningitis tuberkulosis dibanding meningitis jenis lainnya dengan nilai batas > 1150 pg/ml memiliki sensitivitas yang buruk (32%) tetapi spesifitas yang tinggi (98%).[16] Selain itu penelitian lain oleh Xie J et al., dari September 2021 hingga Juli 2022 didapatkan DLL-1 meningkat pada pasien TB aktif, dengan tingkat yang lebih tinggi pada pasien TB sedang/berat dibandingkan dengan pasien TB ringan atau tanpa TB.[17]

Delta like Ligan 1 (DLL-1) adalah protein transmembran tipe-L yang terdiri dari 723 asam amino. DLL-1 terletak pada membran plasma dan diekspresikan secara fisiologis di jaringan dengan aktivitas diferensiasi tinggi.[32,33] DLL-1 merupakan bagian dari ligan Notch yang memengaruhi pembentukan sel lemak dengan mengatur aktivasi asam lemak sehingga memainkan peran penting dalam metabolisme lemak. Respon imun primer terhadap M.tb diawali oleh ikatan antara *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) pada dinding sel bakteri dengan *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) inang, seperti *Toll-like Receptors* (TLRs), *C-type Lectin Receptors* (CLRs), *Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like Receptors* (NLRs), dan *RIG-like Receptors* (RLRs).[34] TLR bertindak sebagai mediator respons inflamasi bawaan sekaligus imunitas adaptif spesifik antigen. Aktivasi TLR melalui protein adaptor MyD88 yang mengaktifkan NF- κ B, diikuti oleh produksi kemokin dan sitokin seperti Interleukin-6 (IL-6).[35] Selanjutnya, IL-6 berikatan dengan reseptornya (IL-6R) dan menstimulasi *Signal Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3), yang menginduksi ekspresi DLL-1. Interaksi DLL-1 dengan reseptor Notch menyebabkan transkolasi *Notch Intracellular Domain* (NICD) ke

nukleus untuk menginduksi transkripsi HES/HEY serta memediasi akumulasi NF- κ B.[12] Selain itu, secara struktural DLL-1 terlokalisasi pada *adherens junction* sel saraf yang dimediasi oleh protein membran terkait *guanylate kinase* serta domain WW dan PDZ. Pada kondisi TBM, destruksi *adherens junction* mengakibatkan pelepasan DLL-1 sehingga kadarnya meningkat secara signifikan dalam sirkulasi maupun lokal[18,36]

Pada analisis statistik yang dilakukan terhadap hubungan kadar DLL-1 serum dengan derajat keparahan TBM (Tabel 2) didapatkan hasil tidak bermakna ($p=0.129$). Kadar DLL-1 serum kelompok TBM derajat I adalah 3,75 (3,68-4,21) ng/mL, kelompok TBM derajat II adalah 4.11 (3.78-6.23) ng/mL, dan kelompok TBM derajat III adalah 3.89 (3.58-4.72)ng/mL. Penelitian kami tidak menemukan perbedaan bermakna kadar DLL-I serum terhadap derajat keparahan TBM, berbeda dengan penelitian Xie et al. (2023) didapatkan peningkatan DLL-1 serum pada pasien TB sedang/berat dibandingkan dengan pasien TB ringan atau tanpa TB.[17] Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan populasi, faktor genetik, riwayat pengobatan sebelumnya (seperti golongan kortikosteroid dan metformin) atau keterbatasan ukuran sampel kami, terutama pada kelompok Derajat I.[37,38] Diperlukan penelitian lebih lanjut yang secara simultan menilai keterlibatan paru untuk mengklarifikasi hal ini.

Tabel 2. Hubungan Kadar DLL-1 pada serum terhadap derajat keparahan Meningitis TB

	Derajat Keparahan			P value
	Derajat I	Derajat II	Derajat III	
Kadar DLL-I pada serum	3.75 (3.68-4.21)	4.11 (3.78-6.23)	3.89 (3.58-4.72)	0.129*

* Kruskal wallis test

Pada analisis statistik yang dilakukan terhadap hubungan kadar DLL-1 CSS dengan derajat keparahan TBM (Tabel 3) didapatkan hasil tidak bermakna ($p=0.097$). Kadar DLL-1 CSS kelompok TBM derajat I adalah 3,95 (3,84-4,01) ng/mL, kelompok TBM derajat II adalah 4.14 (3.89-4.68) ng/mL, dan kelompok TBM derajat III adalah 4.07 (3.89-4.61) ng/mL. Penelitian kami tidak menemukan perbedaan bermakna kadar DLL-I CSS terhadap derajat keparahan TBM, berbeda dengan penelitian yang juga dilakukan di Cina oleh Li Ji et al., dari tahun 2008 hingga 2010, terdapat peningkatan kadar DLL-1 CSS pada kelompok meningitis tuberkulosis yang diberi pengobatan. Pada pasien yang sembuh ditemukan penurunan kadar DLL-1 CSS, dan terdapat peningkatan kadar DLL-1 CSS pada pasien yang mengalami perburukan kondisi. Sehingga DLL-1 CSS dapat menggambarkan derajat keparahan meningitis tuberkulosis.[18] Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan populasi, faktor genetik, riwayat pengobatan sebelumnya (seperti golongan kortikosteroid dan metformin) atau keterbatasan ukuran sampel kami, terutama pada kelompok Derajat I. [37,38] Diperlukan penelitian lebih lanjut yang mencakup pengambilan sampel yang seimbang atau menggunakan desain *case-control* berpasangan.

Tabel 3. Hubungan Kadar DLL-1 pada CSS terhadap derajat keparahan Meningitis TB

	Derajat Keparahan			P value
	Derajat I	Derajat II	Derajat III	
Kadar DLL-I pada CSS	3.95 (3.84-4.01)	4.14 (3.89-4.68)	4.07 (3.89-4.61)	0.097*

* Kruskal wallis test

Kesimpulan

Dalam analisis statistik penelitian ini, kami tidak menemukan bukti adanya perbedaan kadar DLL-1 serum dan CSS antara kelompok derajat keparahan I dengan derajat keparahan II-III pada meningitis tuberkulosis. Namun, beberapa keterbatasan harus dipertimbangkan ketika menafsirkan penelitian ini. Pertama penelitian ini tidak menganalisis bias yang disebabkan oleh faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar DLL-1 seperti faktor genetik dan riwayat pengobatan sebelumnya. Kedua, pada penelitian ini tidak menganalisis antara derajat keparahan infeksi TB paru (derajat ringan, sedang dan berat) dengan derajat keparahan TBM maupun hubungannya dengan kadar DLL-1 serum sehingga penelitian ini belum dapat menggambarkan apakah perbedaan derajat keterlibatan paru secara signifikan memengaruhi kadar DLL-1 serum pada pasien meningitis tuberkulosis. Ketiga, ketidakseimbangan proporsi sampel berdasarkan derajat keparahan TBM, penelitian ini dominan pada derajat II-III dibanding derajat I, sehingga dapat mempengaruhi kekuatan uji statistik dalam mengidentifikasi perbedaan yang signifikan.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan

Referensi

- [1] WHO. Tuberculosis 2026.
- [2] Thakur K, Das M, Dooley K, Gupta A. The Global Neurological Burden of Tuberculosis. *Semin Neurol* 2018;38:226–37. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1651500>.
- [3] Donovan J, Figaji A, Imran D, Phu NH, Rohlwick U, Thwaites GE. The neurocritical care of tuberculous meningitis. *Lancet Neurol* 2019;18:771–83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30154-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30154-1).
- [4] Christie D, Rashid H, El-Bashir H, Sweeney F, Shore T, Booy R, et al. Impact of meningitis on intelligence and development: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0175024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175024>.
- [5] Peng T, Zhou Y, Li J, Li J, Wan W, Jia Y. Detection of Delta-like 1 ligand for the diagnosis of tuberculous meningitis: An effective and rapid diagnostic method. *Journal of International Medical Research* 2014;42:728–36. <https://doi.org/10.1177/0300060513498669>.
- [6] Slane VH, Tobin EH, Unakal CG. Tuberculous Meningitis. 2024.
- [7] Tiara A., Salim H., Winugroho W. Buku Ajar Neurologi Klinis Edisi Kedua. vol. 2. Kedua. Jakarta: Yayasan Otak Sehat Indonesia; 2022.
- [8] Soria J, Metcalf T, Mori N, Newby RE, Montano SM, Huaroto L, et al. Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis* 2019;19:9. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3633-4>.
- [9] Thwaites G. Tuberculous meningitis. *Medicine* 2017;45:670–3. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.08.010>.
- [10] Guo C, Liu K-W, Tong J, Gao M-Q. Prevalence and prognostic significance of malnutrition risk in patients with tuberculous meningitis. *Front Public Health* 2025;12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1391821>.
- [11] Bansal-Mutalik R, Nikaido H. Mycobacterial outer membrane is a lipid bilayer and the inner membrane is unusually rich in diacyl phosphatidylinositol dimannosides. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2014;111:4958–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1403078111>.
- [12] Hildebrand D, Uhle F, Sahin D, Krauser U, Weigand MA, Heeg K. The Interplay of Notch Signaling and STAT3 in TLR-Activated Human Primary Monocytes. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00241>.
- [13] Oo N, K D. Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management Strategies of Tuberculous Meningitis. *Archives of Internal Medicine Research* 2025;48–58. <https://doi.org/10.26502/aimr.0195>.
- [14] Bahr NC, Tugume L, Rajasingham R, Kiggundu R, Williams DA, Morawski B, et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert®/MTB/RIF of centrifuged CSF. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2015;19:1209–15. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0253>.
- [15] PENG Yue, JIA Yanjie, Wang Cuiqin, Zhang Gangyu, Peng Tao. The clinical value of cerebrospinal fluid of Notch1 of DLL1 detection of infectious diseases of the central nervous system. *Life Sci J* 2013;1503–7.
- [16] Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, Cresswell F V, Bystrom P V, Byamukama A, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:68–75. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30474-7).
- [17] Xie J, Chen Y, Chen S, Long H, Zhang W, Liu G. The potential value of Notch1 and DLL1 in the diagnosis and prognosis of patients with active TB. *Front Immunol* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134123>.
- [18] Li J, Li J, Jia Y. Levels of soluble delta-like ligand 1 in the serum and cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis patients. *Neural Regen Res* 2012;7:874–8. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.11.013>.
- [19] M. Sopiudin Dahlan. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan . 5th ed. Jakarta: Buku Kompas; 2013.
- [20] WHO. Global Tuberculosis Report 2022.

- [21] Peer V, Schwartz N, Green MS. Gender differences in tuberculosis incidence rates – A pooled analysis of data from seven high-income countries by age group and time period. *Front Public Health* 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.997025>.
- [22] Dodd PJ, Osman M, Cresswell F V., Stadelman AM, Lan NH, Thuong NTT, et al. The global burden of tuberculous meningitis in adults: A modelling study. *PLOS Global Public Health* 2021;1:e0000069. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000069>.
- [23] Gupta M, Srikrishna G, Klein SL, Bishai WR. Genetic and hormonal mechanisms underlying sex-specific immune responses in tuberculosis. *Trends Immunol* 2022;43:640–56. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.06.004>.
- [24] Horton KC, MacPherson P, Houben RMGJ, White RG, Corbett EL. Sex Differences in Tuberculosis Burden and Notifications in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med* 2016;13:e1002119. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002119>.
- [25] He H, Xu J, Peng Q, Li Y, Huang Y, Zhang Y-L, et al. The application value of cerebrospinal fluid immunoglobulin in tuberculous meningitis. *Microbiol Spectr* 2024;12. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00157-24>.
- [26] Chandrasekaran P, Saravanan N, Bethunaickan R, Tripathy S. Malnutrition: Modulator of Immune Responses in Tuberculosis. *Front Immunol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01316>.
- [27] Franco JV, Bongaerts B, Metzendorf M-I, Riso A, Guo Y, Peña Silva L, et al. Undernutrition as a risk factor for tuberculosis disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024;2025. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015890.pub2>.
- [28] CDC. Tuberculosis Risk Factors 2024.
- [29] Dharmana SN, Singla N, Sharma K, Modi M, Goyal M. Prevalence of Seizures in Patients With Tuberculous Meningitis (TBM) and Their Clinical Outcomes. *Cureus* 2025. <https://doi.org/10.7759/cureus.77210>.
- [30] Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol* 2019;105:267–80. <https://doi.org/10.1002/JLB.MR0318-102R>.
- [31] Mondiani YQ, Iryawati D, Munir B. Non-Specific Headache as the Main Manifestation of Tuberculous Meningitis: A Rare Case Report. *MNJ (Malang Neurology Journal)* 2025;11:241–6. <https://doi.org/10.21776/ub.mnj.2025.011.02.15>.
- [32] DLL1 protein expression summary. *The Human Protein Atlas* 2021.
- [33] Delta-like canonical Notch ligand 1" (DLL1). *Uniprot* 2025.
- [34] Jahantigh D, Salimi S, Alavi-Naini R, Emamdadi A, Owaysee Osquee H, Farajian Mashhadi F. Association between TLR4 and TLR9 gene polymorphisms with development of pulmonary tuberculosis in Zahedan, southeastern Iran. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:534053. <https://doi.org/10.1155/2013/534053>.
- [35] De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine* 2015;74:181–9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.025>.
- [36] Mizuhara E, Nakatani T, Minaki Y, Sakamoto Y, Ono Y, Takai Y. MAGI1 Recruits Dll1 to Cadherin-based Adherens Junctions and Stabilizes It on the Cell Surface. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280:26499–507. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500375200>.
- [37] Zanolini S, Yu J, Adhikari S, Canalis E. Glucocorticoids inhibit notch target gene expression in osteoblasts. *J Cell Biochem* 2018;119:6016–23. <https://doi.org/10.1002/jcb.26798>.
- [38] Rossini M, Martini F, Torreggiani E, Fortini F, Aquila G, Segal FVD, et al. Metformin Induces Apoptosis and Inhibits Notch1 in Malignant Pleural Mesothelioma Cells. *Front Cell Dev Biol* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.534499>.