

# **PENCEGAHAN KOMPLIKASI TUBERCULOSIS AKIBAT PEMBERIAN TNF- $\alpha$ ANTAGONIS**

**Huriatul Masdar**

Bagian Histologi fakultas Kedokteran Riau  
E-mail : dr\_huriatul@yahoo.co.id

## *Abstrak*

TNF- $\alpha$  antagonis telah digunakan secara luas dan menunjukkan respon yang baik pada terapi penyakit-penyakit autoimun seperti Rheumatoid Arthritis, psoriasis dan *Inflammatory Bowel Diseases*. Namun, beberapa penelitian melaporkan adanya komplikasi tuberculosis yang terjadi akibat penggunaan obat ini dalam jangka lama. Untuk meminimalisir komplikasi tersebut, skrining adanya TB dengan TST, IGRA dan pemeriksaan radiologi wajib dilakukan sebelum pemberian terapi dengan TNF- $\alpha$  antagonis. Pemeriksaan berkala adanya TB juga harus dilakukan selama pemberian terapi. Selain itu, pemilihan obat yang tepat dengan komplikasi minimal juga harus dilakukan untuk menekan aktivasi TB tersebut.

*Kata Kunci: TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  antagonis, penyakit autoimun, tuberculosis.*

## *Abstract*

TNF- $\alpha$  antagonist has been widely used and showed well responses in autoimmune diseases therapy such as Rheumatoid Arthritis, psoriasis and Inflammatory Bowel Diseases. However, many studies showed that the long time used of those biological agents activate tuberculosis infection. To minimize the complication, first, TB screening by TST, IGRA and radiology examination must be performed to exclude latent TB before starting the therapy using TNF- $\alpha$  antagonist. Second, regular TB check must also be done during TNF- $\alpha$  antagonist treatment. At last, choosing right agents for better treatment with less complication must be considered.

*Keywords: TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  antagonist, autoimmune diseases, tuberculosis.*

## Pendahuluan

Sejak ditemukan sekitar 10 tahun yang, TNF- $\alpha$  antagonis telah digunakan secara luas dalam penatalaksanaan penyakit-penyakit autoimun seperti Rheumatoid Arthritis (RA), psoriasis serta *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). Pada pasien-pasien dimana obat-obat immunosupresan dan anti inflamasi tidak lagi menunjukkan respon yang baik, maka pemberian TNF- $\alpha$  antagonis menjadi pilihan. Hingga saat ini tercatat lebih dari 1,5 juta pasien menerima preparat biologis ini.<sup>(1,2)</sup>

Saat ini terdapat tiga jenis TNF- $\alpha$  antagonis yang beredar di pasaran, yaitu etanercept, infliximab dan adalimumab. Penggunaan ketiga preparat biologis ini diharapkan dapat meminimalisir respon patologis yang timbul akibat produksi TNF- $\alpha$  yang berlebihan di lokasi peradangan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup penderita penyakit autoimun tersebut. Namun, beberapa tahun belakangan banyak dilaporkan efek samping yang timbul akibat pemakaian obat tersebut secara oral maupun injeksi, mulai dari reaksi radang lokal yang ringan di lokasi injeksi hingga timbulnya penyakit autoimun sekunder dan teraktivasi-nya tuberculosis (TB). Dari hasil penelitian di Amerika Serikat dan beberapa negara Eropa dilaporkan *Relative Risk* (RR) aktifnya TB akibat pemberian TNF- $\alpha$  antagonis  $\geq 4$ .<sup>(3)</sup> Untuk itu perlu diketahui mekanisme teraktivasinya TB pada pemberian TNF- $\alpha$  antagonis dan rekomendasi-rekomendasi yang harus diperhatikan dalam pemberian preparat biologis tersebut untuk meminimalisir komplikasi yang terjadi.

## TNF- $\alpha$ dan TNF- $\alpha$ Antagonis

TNF- $\alpha$  merupakan suatu molekul pleiotropik yang disekresikan terutama oleh makrofag yang teraktivasi dan sel T, namun molekul ini juga dapat dihasilkan oleh sel-sel lain seperti sel Mast, sel NK, netrofil, sel endothelial, sel otot jantung, sel otot polos, fibroblas dan osteoklas. Molekul ini pertama kali ditemukan pada tahun 1975 dan telah dikenal luas fungsinya dalam regulasi sistem imun serta pertahanan tubuh host.<sup>(4)</sup>

Secara molekuler, TNF- $\alpha$  ini terdiri dari TNF- $\alpha$  transmembran (tmTNF- $\alpha$ ) dan TNF- $\alpha$  soluble (sTNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  transmembran, dikenal juga sebagai pro-TNF, merupakan protein 26 kDa yang diekspresikan di permukaan membran plasma sel. Molekul ini memiliki domain ekstraseluler yang dapat lepas dari permukaan membrane sel membentuk TNF soluble (17 kDa) dengan bantuan TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE) atau ADAM 17. Meskipun bentuk aktif kedua jenis TNF ini sama namun aktivitas biologisnya tidak selalu sama.<sup>(5,6)</sup>

Dalam menjalankan fungsinya, TNF- $\alpha$  dimediasi oleh dua reseptor permukaan yang berbeda, yaitu TNF-R1 (p55TNFR atau CD 120a) dan TNF-R2 (p75TNFR atau CD 120b). Keduanya memiliki domain ekstraseluler yang kaya akan sistein, namun hanya TNF-R1 saja yang memiliki *death domain* pada bagian intraselulernya yang dapat menginduksi terjadinya apoptosis. Sama halnya dengan tmTNF, domain ekstraseluler kedua reseptor tersebut juga dapat dipisahkan menjadi bentuk soluble TNFR oleh TACE, yang kemudian akan berfungsi untuk menetralkan TNF- $\alpha$ . tmTNF dapat berikatan dengan kedua reseptor

sedangkan sTNF lebih cenderung berikatan dengan TNF-R1.<sup>(7,8)</sup>

TNF- $\alpha$  terbukti sangat berperan dalam patogenesis beberapa penyakit autoimun dan autoinflamasi. Beberapa hasil penelitian menunjukkan tingginya kadar TNF- $\alpha$  pada cairan synovial penderita RA dan sero-negatif spondiloarthritis (SpA). Hal yang sama juga tampak pada hasil biopsi lesi kulit penderita psoriasis dan *psoriasis like disease* pada tikus percobaan. Adanya respon perbaikan gejala klinis dengan pemberian TNF- $\alpha$  antagonis memperkuat dugaan keterlibatan TNF- $\alpha$  pada penyakit-penyakit tersebut.<sup>(2,9,10)</sup>

Hingga saat ini baru tiga jenis preparat TNF- $\alpha$  antagonis yang beredar luas dipasaran, yaitu Infliximab, Adalimumab dan Etanercept. Infliximab dan Adalimumab merupakan antibodi monoklonal dimana Infliximab merupakan suatu kimerik antibodi monoklonal anti TNF- $\alpha$  yang merupakan gabungan *human* IgG1 pada *constant region* (Fc) dengan *murine* IgG1 pada *variable region* (Fab), sedangkan adalimumab adalah antibodi monoclonal anti TNF- $\alpha$  yang murni dari manusia. Infliximab diberikan secara intravena dan mencapai kadar puncak dalam darah pada dosis 80  $\mu$ g/ml, sedangkan adalimumab diberikan secara subkutan dengan kadar puncak dalam darah dicapai pada dosis 10  $\mu$ g/ml. Selain dua preparat ini juga dikenal 2 preparat antibodi monoklonal anti TNF yaitu Certolizumab dan Goli-mumab.<sup>(11)</sup>

Berbeda halnya dengan Etanercept yang merupakan satu-satunya TNF- $\alpha$  antagonis yang bukan berasal dari antibodi monoklonal. Etanercept merupakan protein dimerik yang mengandung solubel reseptor TNF dimana dua domain ekstraseluler

TNF-R2 difusikan ke fragmen Fc *human* IgG1. Preparat ini bekerja dengan berikatan pada TNF trimerik yang merupakan bentuk aktif TNF, sehingga mencegah TNF berikatan dengan reseptornya. Preparat ini biasanya diberikan secara subkutan, 1-2 kali seminggu, dengan kadar puncak didarah dicapai dalam dosis 1 - 2,4  $\mu$ g/ml.<sup>(11)</sup>

### **Peranan TNF- $\alpha$ dan TNF- $\alpha$ Antagonis dalam Patogenesis Tuberculosis**

*Mycobacterium tuberculosis* merupakan salah satu bakteri intraseluler yang memiliki kemampuan memodulasi sistem imun dalam mempertahankan keberadaannya di dalam tubuh penjamu. Salah satu bentuk pertahanan tubuh terhadap bakteri intraseluler adalah dengan mensekresikan TNF- $\alpha$ , dimana sitokin ini akan meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag dan menginduksi apoptosis makrofag yang terinfeksi patogen tersebut. Disamping itu, bersama-sama dengan IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$  akan meningkatkan daya bunuh makrofag terhadap bakteri intraseluler dengan memproduksi NO reaktif.<sup>(12)</sup>

Pembentukan granuloma yang mengisolasi *M. tuberculosis* juga merupakan salah satu bentuk pertahanan tubuh terhadap invasi patogen ini. Disini TNF- $\alpha$  berperan dalam menjaga integritas dari granuloma tersebut. Pemberian TNF- $\alpha$  antagonis akan merusak integritas granuloma yang dapat disertai dengan aktifnya TB. Dari sebuah penelitian, mencit yang tidak mampu mengekspresikan TNF- $\alpha$  dan TNF-R1 (p55TNFR) sangat mudah terinfeksi oleh *M. tuberculosis* dan menunjukkan *microbacterial load* yang sangat cepat serta mengalami gangguan pembentukan granuloma.<sup>(13,14)</sup>

Kedua bentuk TNF- $\alpha$  ternyata memiliki kemampuan yang berbeda dalam hal proteksi terhadap infeksi *M. tuberculosis*. tmTNF- $\alpha$  saja hanya mampu memproteksi *host* pada tahap awal. Untuk mendapatkan proteksi jangka lama, sTNF sangat diperlukan. Selain itu, TNF- $\alpha$  juga dapat menginduksi terjadinya apoptosis melalui ikatan dengan p55TNFR atau TNF-R1 sehingga dapat mencegah reaksi berlebihan dari sel-sel imun. Hal ini dibuktikan dari penelitian pada hewan coba dimana mencit yang tidak mampu mengekspresikan TNF-R1 dan terinfeksi oleh *M. avium*, tidak terlihat pembentukan granuloma dan terjadi reaksi hiperinflamasi pada paru-paru yang mempercepat terjadinya kematian pada hewan coba tersebut.<sup>(13,14)</sup> Dengan demikian sangat jelas TNF- $\alpha$  sangat penting dalam mencegah aktifnya TB.

Pemberian TNF- $\alpha$  antagonis, terutama jangka lama akibat kronisitas penyakit, akan menyebabkan gangguan sistem pertahanan tubuh melalui netralisasi kerja TNF- $\alpha$  dan secara tidak langsung mempermudah aktivasi TB. Telah banyak penelitian dan laporan kasus yang melaporkan terjadinya aktivasi TB pada pasien-pasien yang menerima terapi TNF- $\alpha$  antagonis. Salah satu diantaranya adalah penelitian di Turki pada tahun 2005-2008.

Dari 702 pasien RA dan SpA yang diterapi dengan TNF- $\alpha$  antagonis dan telah dinyatakan bebas dari TB sebelum pemberian TNF- $\alpha$  antagonis serta mendapatkan pre-terapi dengan obat anti tuberculosis bagi yang dicurigai menderita TB laten, 6 diantaranya mengalami aktivasi TB dalam waktu 4-24 bulan setelah diterapi dengan TNF- $\alpha$  antagonis.<sup>(15)</sup>

Penelitian dilakukan oleh French Research Axed on Tolerance of

Biotherapies di Perancis juga melaporkan 69 kasus TB aktif pemberian TNF- $\alpha$  dan 4,8% meninggal akibat TB setelah 4 tahun pasca terapi dengan TNF- $\alpha$  antagonis. Dari penelitian yang sama 57% pasien yang menerima TNF- $\alpha$  antagonis tersebut menderita TB extrapulmonar.<sup>(16)</sup> Begitu pula penelitian di Spanyol yang melaporkan 8 kasus TB akibat pemberian TNF- $\alpha$  antagonis dan banyak lagi laporan yang sama dari negara-negara lain.<sup>(17)</sup>

### **Rekomendasi dalam Pemberian TNF- $\alpha$ Antagonis**

Banyaknya laporan teraktivasi-nya tuberculosis akibat pemberian TNF- $\alpha$  antagonis membuat beberapa negara mulai menetapkan konsensus bersama mengenai persyaratan yang harus dipenuhi sebelum TNF- $\alpha$  antagonis diresepkan kepada pasien. Skrining terhadap adanya TB, baik TB aktif maupun TB laten, harus dilakukan sebelum pemberian TNF- $\alpha$  antagonis. Bila diketahui adanya TB laten, maka terapi profilaksis dengan obat anti tuberculosis sesuai standar harus dilakukan. Penelitian di Spanyol menunjukkan terapi anti TB yang tidak adekuat sebelum pemberian TNF- $\alpha$  antagonis pada penderita TB laten atau pasien-pasien yang terpapar TB, meningkatkan resiko aktifnya TB. Sebaliknya penelitian di Perancis menunjukkan dengan adanya terapi profilaksis yang adekuat, angka rekurensi TB dapat ditekan.<sup>(16,17)</sup>

Skrining awal yang dilakukan dapat berupa *Tuberculin Skin Test* (TST) dan

*rontgen thorax*. Pada pasien dengan TST  $\geq$  5 mm, diharuskan untuk diberikan obat anti tuberculosis sebelum TNF- $\alpha$  antagonis diberikan. Untuk negara dengan paparan TB

sangat luas, seperti halnya Indonesia, TST ulangan sangat dianjurkan meskipun TST yang pertama diberikan menunjukkan  $\leq 5$  mm karena dilaporkan negara berkembang memiliki resiko aktivasi TB tujuh kali lebih besar dibandingkan negara maju.<sup>(17,18)</sup>

Selain itu, selama pemberian TNF- $\alpha$  antagonis, pemeriksaan berkala terhadap TB perlu dilakukan. Namun disini permasalahan kembali muncul. TST yang selama ini masih menjadi standar pemeriksaan akan adanya infeksi TB menjadi samar akibat pemberian preparat TNF- $\alpha$  antagonis. Pemeriksaan whole blood Interferon Gamma Released Assay (IGRA) dapat menjadi salah satu pilihan untuk melihat adanya infeksi TB, namun biaya yang harus dikeluarkan pasien untuk pemeriksaan tersebut masih cukup mahal dan belum semua sentral pelayanan kesehatan memiliki fasilitas untuk melakukan pemeriksaan sitokin tersebut. Oleh karena itu, untuk sentral-sentral kesehatan yang tidak mampu melakukan pemeriksaan IGRA, pemeriksaan berkala TST masih dianjurkan pada pasien-pasien yang mendapat terapi TNF- $\alpha$  antagonis.<sup>(18,19)</sup>

Pemilihan preparat TNF- $\alpha$  antagonis yang akan diberikan juga dapat mengurangi insidensi aktivasi TB. Dilaporkan TNF- $\alpha$  antagonis yang berasal dari monoklonal antibodi seperti Infliximab dan Adalimumab beresiko lebih tinggi menyebabkan aktifnya TB dibandingkan TNF- $\alpha$  antagonis yang berupa reseptor solubel TNF (Etanercept). Ini terjadi karena Infliximab dan Adalimumab memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap TNF-R1 sedangkan Etanercept memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap TNF-R2. Hal ini ditunjang

oleh penelitian di Spanyol yang menunjukkan angka kejadian TB lebih rendah pada pasien yang menerima Etanercept dibandingkan Infliximab dan Adalimumab.<sup>(17,20)</sup>

### Kesimpulan

TNF- $\alpha$  antagonis terbukti efektif dalam mengurangi gejala klinis yang muncul pada penderita penyakit *rheumatoid disease*, psoriasis, *Inflammatory Bowel Disease*. Namun, pemakaian preparat biologis tersebut ternyata juga dapat memicu teraktivasinya TB baik pada TB laten maupun pasien bebas TB sebelumnya. Skrining pre-terapi dan pemeriksaan berkala terhadap adanya infeksi TB, baik dengan TST, IGRA maupun *rontgen thorax* harus dilakukan untuk mengantisipasi komplikasi yang muncul. Pada pasien yang diketahui menderita infeksi TB, harus diterapi dengan obat anti TB hingga tuntas. Pilihan obat yang akan diberikan juga harus dipertimbangkan untuk mengurangi resiko terjadinya TB, dimana Etanercept dinyatakan lebih aman dibandingkan Infliximab dan Adalimumab dalam menimbulkan komplikasi tuberculosis. Dengan adanya pengontrolan yang baik terhadap komplikasi yang mungkin muncul serta pemilihan preparat yang tepat, diharapkan kemungkinan munculnya komplikasi tuberculosis akan dapat ditekan.

### KEPUSTAKAAN

1. Gordon, K.B., Langley, R.G., Leonardi, C. Clinical response to adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis patients: double blind, randomized clinical trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:598-606.
2. Arend, W.P. and J.M. Dayer, Inhibition of the production and

- effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; **38**(2):151-60.
3. Gardam, M.A., Keystone, E.C., Menzies, R. Anti tumor necrosis factors agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:148-55.
  4. Fiers, W. Tumor necrosis factor: Characterization at the molecular, cellular and in vivo level. *FEBS Lett*, 1991. **285**(2):199-212.
  5. Kriegler, M., et al. A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell* 1988; **53**(1):45-53.
  6. Black, R.A., et al., A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 1997; **385**(6618):729-33.
  7. Wang, J., et al. Histamine antagonizes tumor necrosis factor (TNF) signaling by stimulating TNF receptor shedding from the cell surface and Golgi storage pool. *J Biol Chem* 2003; **278**(24):21751-60.
  8. Grell, M., et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell* 1995; **83**(5):793-802.
  9. Keller, C., A. Webb, and J. Davis. Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**(12):1128-32.
  10. Nakajima, A., Matsuki, T., Komine, M. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell independent psoriasis like dermatitis in *Il1rn* mice. *J Immunol* July 2010; doi:10.4049/jimmunol.1001227.
  11. Wallis, R.S. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(4):403-9.
  12. Bekker, L.G., Freeman, S., Murray, P.J. TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001; 166(11):6728-34.
  13. Olleros, M.L., Guler, r., Vesin, D. Contribution of transmembrane tumor necrosis factor to host defence against *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin and *Mycobacterium tuberculosis* infection. *The American journal of Pathology* 2005; 166(4): 1109-20.
  14. Ehlers, S., Kutsch, S., Ehlers, E.M. Lethal granuloma disintegration in mycobacteria-infected TNFRp55-/- mice is dependent on T cells and IL-12. *J Immunol* 2000; 165(1):483-92.
  15. Catagay, T., Aidin, M., Sunmez, S. Follow up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int* Sept 2009. DOI 10.1007/s00296-009-1170-6.
  16. Denis, B., Lefort, A., Flio RM. Long Term follow up of patients with tuberculosis as a complication of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  antagonist therapy:safe re-

- initiation of TNF $\alpha$  blockers after appropriate anti tuberculosis treatment. *Clin Microbial Infect* 2008. 14(2):183-6.
17. Gomez-Reino, J.J, Carmona, L., Descalzo, M.A. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis antagonist due to incomplete prevention of reactivation latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57:756-61.
  18. Fusrt, D.E., Keystone, E.C., Kirkham, B. Updated consensus statement on biological agents for treatment of Rheumatoid diseases 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl III):iii2-25.
  19. Shovman, O., Anouk, M., Vinnitsky, N. QuantiFERON®-TB Gold in the identification of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis: a pilot study. *Int J Tuber Lung Dis* 2008; 13(11):1427-32.
  20. Tubach F, Salmon D, Ravaud P. Risk of tuberculosis is higher with anti tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor reseptor therapy. *Arthritis Rheum* 2009. 60(7):1884-94.