

Penggunaan Anti TNF- α Dalam Bidang Dermatologi

**Novita Suprpto, Endi Novianto,
Aida Sofiati Dachlan Hoemardani**

*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo,
Jakarta, Indonesia*

Abstrak

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) merupakan sitokin pleiotropik penting pada patogenesis berbagai kelainan inflamasi dalam bidang dermatologi. Beberapa contoh penyakit tersebut adalah psoriasis, hidradenitis supuratif, dermatosis neutrofilik, sarkoidosis, granuloma anulare, toxic epidermal necrolysis, penyakit Behçet, pitiriasis rubra pilaris, skleroderma, sklerosis sistemik, dan eritema nodosum leprosum. Penggunaan anti TNF- α menjadi strategi terapi untuk menghambat progresivitas berbagai penyakit tersebut. Terdapat lima anti TNF- α yang telah diuji secara klinis, yaitu etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, dan golimumab. Masing-masing obat memiliki profil farmakologi, indikasi, serta efikasi yang berbeda untuk setiap penyakit. Penggunaan anti TNF- α juga berisiko menimbulkan berbagai efek samping, baik bersifat lokal maupun sistemik, termasuk secara paradoks meningkatkan risiko psoriasis.

Kata kunci: *anti tumor necrosis factor- α , psoriasis, hidradenitis supuratif*

The Use of Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors in Dermatology

Novita Suprpto, Endi Novianto,
Aida Sofiati Dachlan Hoemardani

Faculty of Medicine Universitas Indonesia/
Dr: Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta, Indonesia

Abstract

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is a pleiotropic cytokine that has important roles in various inflammatory disease in dermatology, including psoriasis, hidradenitis suppurativa, neutrophilic dermatoses, sarcoidosis, granuloma annulare, toxic epidermal necrolysis, Behçet disease, pityriasis rubra pilaris, scleroderma and sclerosis systemic, and erythema nodosum leprosum. Therefore, TNF- α inhibitor can be a therapeutic strategy to inhibit the progression of the disease. There are five TNF- α inhibitors that have been clinically investigated, such as etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, and golimumab. Each drug has different pharmacological profile, indication, and efficacy for different kind of diseases. However, TNF- α inhibitor also has several potential local or systemic side effects, including paradoxically increasing the risk of psoriasis.

Keywords: tumor necrosis factor- α inhibitor, psoriasis, hidradenitis suppurativa

Pendahuluan

Anti tumor necrosis factor- α (anti TNF- α) merupakan salah satu obat biologik yang telah dikembangkan sejak dua dekade terakhir untuk pengobatan penyakit autoimun dan inflamasi.¹ Pada bidang dermatologi, penggunaan anti TNF- α paling banyak diteliti pada kasus psoriasis. Penyakit kulit lain seperti hidradenitis supuratif, dermatosis neutrofilik, sarkoidosis, granuloma anulare, toxic epidermal necrolysis (TEN), penyakit Behçet, pitiriasis rubra pilaris, skleroderma dan sklerosis sistemik, serta eritema nodosum leprosum juga dapat diterapi menggunakan anti TNF- α .² Makalah ini bertujuan untuk memberikan informasi terkini mengenai penggunaan anti TNF- α dalam berbagai kelainan dermatologi sehingga dapat diaplikasikan dalam praktik klinis.

Mekanisme Kerja

TNF disintesis intrasel dalam bentuk prekursor protein transmembran oleh makrofag dan sel T yang telah teraktivasi. Pada sitoplasma prekursor tersebut akan dipotong oleh enzim TNF-converting (TNF-converting

enzyme) sehingga terbentuk TNF- α yang terlarut (soluble TNF- α). Soluble TNF yang awalnya masih bersifat monomer akan bergabung menjadi bentuk trimerik TNF- α yang memiliki aktivitas biologik.^{3,4}

Aktivitas TNF- α dimediasi oleh reseptor TNF- α I dan II yang dapat ditemukan pada seluruh jenis sel, kecuali eritrosit. TNF- α yang menempel pada reseptor akan mengaktifkan sejumlah jalur transduksi sinyal seluler, seperti transcription factor activation (nuclear factor- κ B), jalur protease (kaspase), dan jalur protein kinase.^{3,4}

TNF- α pada dasarnya berperan dalam menjaga homeostatis sistem imun, antara lain aktivasi makrofag dan fagosom, diferensiasi monosit menjadi makrofag, pemanggilan neutrofil dan makrofag, formasi granuloma, serta mempertahankan integritas granuloma tersebut. TNF- α juga dapat memicu proses inflamasi dan aktivasi sistem imun secara berlebihan sehingga terjadi destruksi jaringan. Produksi atau fungsi TNF- α yang berlebihan dan tidak terkontrol telah diketahui memediasi berbagai penyakit inflamasi sehingga penghambatan jalur TNF- α dapat menjadi salah satu strategi pengobatan.⁵

Struktur Dan Profil Farmakologik Anti TNF- α

Terdapat lima obat anti TNF- α yang telah disetujui *Food and Drugs Administration* Amerika Serikat (FDA AS) antara lain infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, dan certolizumab pegol. Selain certolizumab pegol, empat anti TNF- α lainnya telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia. Infliximab,

dengan waktu paruh sekitar 2 minggu. Laporan mengenai dosis dan awitan respons terapi dalam bidang dermatologi umumnya mengacu pada penelitian psoriasis. Efek terapeutik dicapai setelah 3 hingga 4 bulan pengobatan. Rute metabolisme dan eliminasi anti TNF- α masih belum diketahui sepenuhnya. Hingga saat ini, tidak ada penyesuaian dosis pada kasus dengan gangguan fungsi ginjal atau hati.^{6,7}

Tabel 1. Profil Farmakologik Anti TNF- α ³

	Struktur	Cara Pemberian
Antibodi Monoklonal		
Infliximab	Antibodi monoklonal <i>chimeric</i> (regio konstan IgG1 manusia 75% dan regio variabel dari tikus 25%) terhadap TNF monomer dan trimerik	Intravena
Adalimumab	Antibodi monoklonal manusia (100%) terhadap TNF monomer dan trimerik	Subkutan
Golimumab	Antibodi monoklonal manusia terhadap TNF (TNF terlarut atau transmembran)	Subkutan atau intravena
Certolizumab pegol (CDP870)	Fragmen ab (Fab') <i>humanized</i> PEGylated antibodi monoklonal terhadap TNF	Subkutan
	Penambahan polietilen glikol dapat mengurangi antigenitas dan memperpanjang waktu paruh Tidak mengandung fragmen Fc sehingga tidak menginduksi aktivasi komplemen, <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i> , atau apoptosis	
Reseptor TNF-α Terlarut		
Etanercept	Gabungan protein reseptor TNF II yang difusi dengan regio konstan IgG1 manusia	Subkutan

Keterangan: TNF, tumor necrosis factor.
Dikutip dari kepustakaan no.3

Tabel 2. Profil Farmakokinetik Anti TNF- α

	Awitan Respons Terapi*	Bioavailabilitas	Waktu Paruh	Waktu Puncak
Infliximab (IV)	8–10 minggu	100%	7–12 hari	
Adalimumab	3–4 bulan	64%	2 minggu (10–20 hari)	Serum: 131±56 jam
Golimumab (SC)	3–4 bulan	53%	2 minggu	Serum: 2–6 hari
Certolizumab pegol (CDP870)	3–4 bulan	80%	14 hari	Serum: 54–171 jam
Etanercept	3–4 bulan	60%	102 ± 30 jam	Serum: 69–34 jam

*Data pada kasus psoriasis

adalimumab, dan golimumab merupakan antibodi monoklonal, sedangkan etanercept adalah reseptor TNF- α bivalen yang terlarut, dan certolizumab pegol adalah fragmen ab (Fab) antibodi monoklonal yang digabungkan dengan polietilen glikol (lihat Tabel 1).³

Selain infliximab, anti TNF- α umumnya diberikan secara subkutan sehingga waktu mencapai kadar puncak serum relatif lambat

Penggunaan Anti TNF- α Pada Berbagai Kelainan Dermatologi

Dalam bidang dermatologi, agen anti TNF- α umumnya merupakan terapi alternatif pada kasus refrakter atau derajat sedang-berat, dan dapat diberikan secara monoterapi atau kombinasi. Berbagai pilihan agen anti TNF- α pada kelainan dermatologi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Pilihan Anti TNF- α pada Berbagai Kelainan Dermatologi

No	Kelainan Dermatologi	Terapi Standar	Pilihan Terapi Anti TNF- α
1	Psoriasis ^{8,9}	<p>a. Terapi topikal: emolien, kortikosteroid, keratolitik, retinoid, analog vitamin D, tar</p> <p>b. Fototerapi atau fotokemoterapi: UVB broadband, UVB narrowband, PUVA</p> <p>c. Terapi sistemik konvensional: metotreksat, siklosporin, retinoid, mofetil mikofenolat atau turunannya, sulfasalazin</p> <p>d. Agen biologik: anti IL-12/IL-23 (ustekinumab), anti IL-17A (secukinumab), penghambat tirosin kinase (deucravacitinib)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infliximab • Adalimumab • Certolizumab pegol • Etanercept
2	Hidradenitis supuratif ^{10,11}	<p>a. Antibiotik topikal: klindamisin</p> <p>b. Antibiotik oral: klindamisin, tetrasiklin, rifampin</p> <p>c. Antiandrogen: agen kontrasepsi oral, spironolakton, metformin</p> <p>d. Retinoid: asitretin, isotretinoin</p> <p>e. Pembedahan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Infliximab • Etanercept
3	Dermatitis neutrofilik ^{12,13}	<p>a. Kortikosteroid (topikal, sistemik, intralesi, atau kombinasi)</p> <p>b. Terapi sistemik konvensional: dapson, metotreksat, mikofenolat mofetil, azatioprin, siklosporin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infliximab • Adalimumab • Etanercept
4	Sarkoidosis mukokutan ¹⁴	<p>a. Kortikosteroid (topikal, intralesi, sistemik)</p> <p>b. Terapi sistemik konvensional: antimalaria (hidroksikloroquin, kloroquin), metotreksat</p> <p>c. Agen biologik: penghambat janus kinase (tofacitinib)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Infliximab
5	Granuloma anulare ¹⁵⁻¹⁷	<p>a. Terapi topikal: kortikosteroid (topikal atau intralesi)</p> <p>b. Fototerapi atau fotokemoterapi: UVB narrowband, UVA1, PUVA</p> <p>c. Terapi sistemik konvensional: hidrokloroquin, isotretinoin, dapson, siklosporin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Infliximab
6	<i>Toxic epidermal necrolysis</i> (TEN) ^{18,19}	<p>a. Terapi suportif: cairan, antipiretik, nutrisi, pencegahan atau pengobatan infeksi, kontrol nyeri</p> <p>b. Terapi immunosupresan atau immunomodulator: kortikosteroid sistemik, siklosporin, IVIg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept
7	Penyakit Behçet ²⁰	<p>a. Kortikosteroid (topikal, sistemik)</p> <p>b. Terapi sistemik konvensional: kolkisin, azatioprin, siklosporin, thalidomid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infliximab • Adalimumab • Etanercept
8	Pitiriasis rubra pilaris ²¹	<p>a. Terapi topikal: emolien, keratolitik, kortikosteroid</p> <p>b. Terapi sistemik konvensional: retinoid, metotreksat</p> <p>c. Agen biologik: anti IL-17A (secukinumab), anti IL-23 (ustekinumab)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infliximab • Adalimumab • Etanercept
9	Skleroderma ²²	<p>a. Terapi topikal: kortikosteroid, takrolimus, analog vitamin D</p> <p>b. Fototerapi: UVA1, UVA broadband, UVB narrowband</p> <p>c. Terapi sistemik konvensional: metotreksat, mikofenolat mofetil, siklofosfamid</p> <p>d. Agen biologik: anti CD20 (rituximab), anti IL-6 (tocilizumab)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infliximab • Etanercept
10	Eritema nodosum leprosum ²³⁻²⁵	<p>a. Kortikosteroid sistemik</p> <p>b. Terapi immunosupresan lainnya: metotreksat, thalidomid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infliximab • Etanercept

Keterangan: IVIg, intravenous immunoglobulin; PUVA, psoralen and long-wave ultraviolet radiation; UVA1, ultraviolet A1; UVB, ultraviolet B

a) Psoriasis

Psoriasis merupakan penyakit kulit kronik terkait imun, ditandai dengan inflamasi dan hiperplasia epidermis. Patofisi-

ologi psoriasis melibatkan aktivasi sistem imun adaptif dan alami secara berlebihan. Sel dendritik akan menghasilkan IL-12 dan IL-23. IL-12 akan menginduksi diferensiasi sel T naif menjadi Th1, dan IL-23 berper-

Tabel 4. Dosis dan Efikasi Anti TNF- α pada Psoriasis^{26,28}

	Dosis	Efikasi
Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> Dosis awal: 50 mg 2 kali/minggu selama 12 minggu Dosis rumatan: 50 mg 1 kali/minggu (dapat dinaikkan hingga 50 mg 2 kali/minggu) 	49% subyek mencapai PASI 75 pada minggu ke-12 (vs plasebo 3%)
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> Dosis awal: 80 mg pada minggu ke-0, dilanjutkan 40 mg pada minggu ke-1 Dosis rumatan: 40 mg setiap 2 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> 71% subyek mencapai PASI 75 pada minggu ke-16 (vs plasebo 7%) Lebih superior dibandingkan MTX pada minggu ke-16
Certolizumab pegol	<ul style="list-style-type: none"> Dosis awal: 400 mg pada minggu ke-0, 2, dan 4 Dosis rumatan: <ul style="list-style-type: none"> - BB \leq90 kg: 200 mg setiap 2 minggu - BB >90 kg: 200 mg setiap 2 minggu 	83% subyek mencapai PASI 75 pada minggu ke-16 (vs plasebo 12%)
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> Dosis awal: 5 mg/kg pada minggu ke-0, 2, dan 6 secara intravena Dosis rumatan: 5 mg/kg setiap 8 minggu (dapat dinaikkan hingga 5 mg/kg setiap 4-8 minggu dan/atau 10 mg/kg) 	<ul style="list-style-type: none"> 83% subyek mencapai PASI 75 pada minggu ke-10 (vs plasebo 3%) 55% subyek mencapai PASI 75 pada minggu ke-50 (plasebo/infliximab 77%) Lebih superior dibandingkan MTX pada minggu ke-16
Golimumab	<ul style="list-style-type: none"> Dosis awal: 400 mg setiap 4 minggu Dosis rumatan: 400 mg setiap 2 minggu 	62,2% subyek mencapai PASI 75 pada minggu ke-12

Keterangan: BB, berat badan; MTX, methotrexate; PASI, psoriasis area and severity index; TNF, tumor necrosis factor

an penting dalam proliferasi dan kesintasan sel Th17 serta Th22. Sel Th1 akan menghasilkan TNF- α dan interferon gamma (IFN- γ), sedangkan sel Th17 dan sel Th22 masing-masing akan memproduksi IL-17 dan IL-22. Berbagai sitokin tersebut akan mengaktifasi kaskade inflamasi sehingga terjadi proliferasi keratinosit, vasodilatasi, dan angiogenesis. Oleh sebab itu inhibisi pada aksis TNF/IL-23/IL-17 merupakan strategi penting dalam terapi psoriasis.²⁶

Penggunaan anti TNF- α diindikasikan pada kasus psoriasis plak derajat sedang-berat, yakni >10% keterlibatan kulit atau pada area tertentu (skalp, telapak tangan atau kaki, genitalia, dan kuku) yang gagal pasca terapi lokal, atau disertai psoriasis arthritis.⁸ Efektivitas berbagai anti TNF- α pada pengobatan psoriasis dapat dilihat pada Tabel 4. Mayoritas subyek pada penelitian anti TNF- α mampu mencapai *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) 75 setelah >10 minggu pengobatan.²⁶

Berdasarkan telaah sistematis COCHRANE tahun 2020,²⁷ infliximab menunjukkan efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan adalimumab, certolizumab, dan etanercept untuk mencapai PASI 90. Di antara anti TNF- α yang dikaji, infliximab memberikan efektivitas yang paling tinggi. Penggunaan infliximab memberikan risiko relatif untuk mencapai PASI 90 sebesar 29,52 (IK95% 19,94-43,70) dibandingkan

plasebo dan angka tersebut tidak berbeda jauh dengan efektivitas obat biologik lain seperti anti IL-17 serta anti IL-23.²⁷ Rute pemberiannya secara intravena dengan risiko efek samping lebih tinggi dibandingkan dengan anti TNF- α lain. Sementara itu, golimumab menunjukkan efektivitas yang baik pada arthritis psoriasis, namun efikasi terhadap lesi kulit relatif lebih rendah dibandingkan anti TNF- α lainnya. Bukti keamanan jangka panjang untuk penggunaan telah terbukti pada penelitian etanercept yang dilakukan hingga 96 minggu dengan dosis 50 mg 2 kali/minggu.²⁸

Penggunaan etanercept dan adalimumab telah diteliti pada populasi anak dengan psoriasis, meski baru etanercept yang disetujui oleh FDA AS untuk usia \geq 4 tahun.²⁹ Dosis etanercept yang digunakan ialah 0,8 mg/kg/minggu dengan dosis maksimum 50 mg/minggu bila berat badan >62,5 kg. Uji klinis acak terkontrol (*randomized controlled trial/RCT*) fase III pada anak usia 4-17 tahun dengan psoriasis derajat sedang-berat (n=211) menunjukkan perbaikan skor PASI 75 dan PASI 90 masing-masing sebesar 57% dan 27% setelah 12 minggu intervensi dibandingkan plasebo (11% dan 7%).³⁰ Adalimumab juga telah diteliti pada uji klinis fase III untuk psoriasis plak pada populasi anak. Dosis yang digunakan ialah 0,8 mg/kg setiap 2 minggu atau 0,4 mg/kg/minggu.

b) Hidradenitis Supuratif

Hidradenitis supuratif merupakan kelainan kulit inflamasi yang ditandai dengan lesi nyeri, kronik, rekuren pada area yang mengandung kelenjar apokrin.¹⁰ Hidradenitis supuratif ditandai dengan infiltrasi limfositik perifolikular akibat disregulasi sistem imun lokal. Selanjutnya, terjadi peningkatan kadar IL-1, TNF, IL-17, kaspase-1, dan IL-10 yang disertai dengan rekrutmen neutrofil, monosit, dan sel mast.^{10,31}

Anti TNF- α diindikasikan pada kasus hidradenitis supuratif derajat sedang-berat yang tidak adekuat terhadap terapi antibiotik sistemik. Penggunaan anti TNF- α pada hidradenitis supuratif derajat sedang-berat ditunjukkan melalui dua RCT identik adalimumab (PIONEER I [n=307] dan PIONEER II [n=326]). Studi PIONEER terdiri dari periode pertama berlangsung selama 12 minggu dilanjutkan periode kedua selama 24 minggu. Pada periode pertama, adalimumab diberikan dengan dosis 160 mg pada minggu ke-0, dilanjutkan 80 mg/minggu pada minggu ke-2, dan 40 mg/minggu mulai minggu ke-4, sementara kelompok kontrol mendapat plasebo. Pada periode kedua, subyek dibagi menjadi tiga kelompok: adalimumab 40 mg/minggu, adalimumab 40 mg setiap 2 minggu, dan plasebo. Kelompok plasebo pada PIONEER I kemudian mendapatkan adalimumab (160 mg/minggu pada minggu ke-12, 80 mg/minggu pada minggu ke-14, dan 40 mg/minggu sejak minggu ke-16).^{32,33}

Luaran studi yang dinilai yakni respons klinis hidradenitis supuratif (HS *clinical response*/HiSCR), yaitu terdapat reduksi $\geq 50\%$ dari jumlah nodul abses dan inflamasi tanpa peningkatan jumlah abses atau fistula sejak kondisi awal. Berdasarkan studi PIONEER I tingkat HiSCR ditemukan pada 41,8% subyek (vs 26% plasebo) dan pada PIONEER II proporsi HiSCR ditemukan pada 58,9% subyek (vs 27,6% plasebo).³²

Selain adalimumab, anti TNF- α lain yang diteliti pada hidradenitis supuratif adalah infliximab. Uji klinis acak tersamar ganda tahun 2010³⁴ (n=33) menilai efikasi infliximab dosis 5 mg/kg pada hidradenitis supuratif derajat berat pada minggu ke-0, 2, dan 6, kemudian silang kelompok pada minggu ke-8. Kelompok yang mendapatkan infliximab mampu mencapai $\geq 50\%$ penurunan skor Hidradenitis Suppurati-

va Severity Index pada minggu ke-8 walaupun tidak bermakna secara statistik. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa infliximab memberikan perbaikan kualitas hidup, parameter nyeri, dan skor penilaian global oleh klinisi.³⁴

Studi infliximab terbaru dengan menggunakan dosis yang lebih tinggi telah dilaporkan oleh Ghias MH, dkk³⁵ pada tahun 2020. Uji klinis tersebut melibatkan 42 subyek dengan dosis inisial 7,5-10 mg/kg setiap 4 minggu dan sebanyak 16 subyek mendapatkan eskalasi dosis menjadi 10 mg/kg setiap 4 minggu. Respons klinis diukur dengan skor *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment* (HSPGA) yang telah divalidasi. Proporsi subyek yang mencapai respons klinis pada minggu ke-4 dan ke-12 masing-masing sebesar 47,6% dan 70,8%. Pada subyek yang mendapat dosis 10 mg/kg, respons klinis yang dicapai pada minggu ke-4 dan ke-12 sebesar 37,5% dan 50%.³⁵

Obat anti TNF- α lain yang pernah dilaporkan pada hidradenitis supuratif ialah etanercept dan golimumab. Namun studi obat tersebut masih sebatas laporan kasus dan uji klinis skala kecil sehingga belum dapat diperoleh kesimpulan yang adekuat.¹¹

Penggunaan adalimumab juga telah disetujui oleh FDA AS untuk hidradenitis supuratif pada anak usia ≥ 12 tahun. Pada anak dengan berat badan 30-<60 kg, adalimumab diberikan dengan dosis awal 80 mg, dilanjutkan 40 mg setiap 2 minggu mulai hari ke-8. Sementara untuk berat badan ≥ 60 kg atau respons tidak adekuat, dosis awal diberikan 160 mg, dilanjutkan 80 mg (hari ke-15), kemudian 40 mg/minggu.²⁹

c) Dermatosi Neutrofilik

Dermatosi neutrofilik merupakan sekumpulan kelainan dengan karakteristik infiltrat inflamasi leukosit polimorfonuklear.³⁶ Kelainan tersebut menyerupai aspek klinis dan patologik penyakit autoinflamatorik yang terdiri atas kejadian inflamasi berulang pada suatu organ, tidak ada bukti infeksi atau alergi, serta titer sel T autoantibodi atau autoreaktif yang tinggi. Kelompok penyakit ini dapat dikategorikan tipe dalam atau hipodermal (pioderma gangrenosum), tipe plak atau dermal (sindrom Sweet), dan tipe superfisial atau epidermal (pustulosis amikrobal).¹²

Patogenesis berbagai penyakit der-

matosis neutrofilik masih belum dipahami sepenuhnya, diduga terdapat peran reaksi hipersensitivitas terhadap mikroba atau antigen tertentu yang memicu aktivasi dan infiltrasi neutrofil, serta disregulasi sitokin seperti *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), IL-1, IL-8, IL-17, TNF- α , serta kemokin CXCL1/2/3, CXCL16, dan metaloproteinase 2 dan 9.¹³

Terapi kortikosteroid dan immunosupresan masih menjadi pilihan pertama pada terapi kasus dermatosis neutrofilik. Namun respons terapi yang dihasilkan relatif rendah sehingga target pengobatan beralih pada mediator inflamasi, seperti anti IL-1 (anakinra) dan anti TNF- α . Studi mengenai manfaat anti TNF- α pada dermatosis neutrofilik masih sebatas laporan atau seri kasus. Obat anti TNF- α yang dapat digunakan yaitu etanercept, adalimumab, dan infliximab.^{13,37}

d) Sarkoidosis Mukokutan

Sarkoidosis adalah penyakit granulomatosa sistemik yang terutama melibatkan paru dan kulit. Umumnya diagnosis sarkoidosis dilakukan per eksklusionam, yang didukung dengan temuan granuloma epiteloid non-kaseosa pada hasil biopsi.³⁸ Patogenesis sarkoidosis melibatkan respons imun yang kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Mekanisme imunologik yang terjadi berupa aktivasi sel T CD4⁺, rekrutmen sel T aktif ke organ, akumulasi makrofag, hingga pembentukan granuloma. Dalam hal ini, kasus aktif sarkoidosis ditandai dengan ekspresi IFN- γ yang dominan pada target organ. Sitokin lain yang berperan penting antara lain: IL-2, IL-12, dan TNF- α .¹⁴ Kortikosteroid umumnya menjadi lini pertama pada terapi sarkoidosis. Pada kasus berat dan resisten terhadap steroid, maka obat immunosupresan lain dapat digunakan.³⁹

Hingga saat ini, studi mengenai penggunaan anti TNF- α pada sarkoidosis kutan masih terbatas karena manifestasi yang bervariasi, kadang bersifat swasirna (*self-limiting*), atau membaik dengan terapi kortikosteroid sehingga hanya sebagian kecil pasien yang memerlukan terapi anti TNF- α .³⁹

Pariser RJ, dkk⁴⁰ melakukan RCT untuk melihat manfaat adalimumab pada sarkoidosis kutan derajat sedang-berat (n=16). Adalimumab diberikan dengan dosis awal

80 mg, dilanjutkan 40 mg/minggu. Setelah 12 minggu pengamatan kelompok intervensi mengalami perbaikan jumlah lesi kutan yang dinilai oleh klinisi (*physician global assessment*) dibandingkan plasebo.⁴⁰

Terapi sarkoidosis kutan dengan infliximab juga dapat menunjukkan perbaikan klinis, namun pada satu kasus dilaporkan perburukan lesi dan muncul lesi baru.⁴¹ Penggunaan etanercept pernah dilaporkan pada dua pasien, satu pasien mengalami perbaikan klinis, tetapi satunya mengalami perburukan lesi.^{42,43}

e) Granuloma anulare

Granuloma anulare (GA) merupakan kelainan kulit granulomatosa yang ditandai dengan perubahan warna kulit atau papul dan plak eritematosa berukuran anular. Gambaran histologik GA ditandai dengan area degenerasi kolagen fokal yang dikelilingi oleh infiltrat inflamatorik yang terdiri dari histiosit palisade dan limfosit.^{44,45}

Etiopatogenesis GA masih belum jelas, diduga terjadi akibat reaksi hipersensitivitas seluler tipe lambat yang diperantarai oleh sel Th1 serta produksi IFN- γ , produksi TNF- α oleh makrofag, serta matriks metaloproteinase 2 dan 9. Trauma subkutan lokal, vaksinasi *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), tetanus, difteri, hepatitis B, dan pajanan sinar ultraviolet, serta obat tertentu diduga dapat menjadi pencetus mekanisme tersebut.^{44,45}

Penelitian mengenai terapi GA masih terbatas. Pilihan terapi yang sering digunakan meliputi kortikosteroid (topikal atau injeksi intralesi), fototerapi, serta obat immunosupresan lain. Penggunaan obat biologik seperti anti TNF- α juga pernah dilaporkan pada kasus generalisata atau diseminata yang gagal dengan terapi sebelumnya. Anti TNF- α yang paling sering digunakan ialah adalimumab dan infliximab.¹⁵

Werchau, dkk¹⁶ melaporkan kasus GA generalisata yang mengalami perbaikan komplis setelah terapi adalimumab selama 8 minggu. Adalimumab diberikan pada dosis 80 mg satu kali per minggu pada minggu ke-0, dilanjutkan 40 mg satu kali per minggu pada minggu ke-1, 40 mg setiap 2 minggu. Terapi dilanjutkan hingga 6 bulan dan respons terapi baik sehingga adalimumab dihentikan. Observasi pada bulan ke-9 masih menunjukkan hasil yang baik.¹⁶ Laporan kasus pada penggunaan inflix-

imab juga perbaikan lesi secara signifikan. Infliximab diberikan dengan dosis 5 mg/kg pada minggu ke-0, 2, dan 6, dilanjutkan infus per bulan selama 4 bulan. Perbaikan klinis dicapai pada minggu ke 4 hingga 6 dan tidak ditemukan lesi baru yang muncul hingga 16 bulan observasi.¹⁷

f) Toxic epidermal necrolysis (TEN)

TEN merupakan reaksi mukokutan berat yang mengancam nyawa dan ditandai pelepasan epidermis secara luas, erosi membran mukosa akibat kematian keratinosit, hingga terjadi nekrosis epidermis. Penanganan TEN dilakukan dengan menghentikan obat pencetus, perawatan di ruangan intensif, dan terapi suportif contohnya perawatan luka, optimalisasi cairan dan elektrolit, serta mencegah atau mengatasi infeksi sekunder.¹⁸ Terapi kortikosteroid sistemik seringkali menjadi lini pertama untuk menekan sel T CD8⁺ aktif yang menghasilkan granulin, granzim B (GrB), dan perforin sehingga mengakibatkan apoptosis keratinosit. Di samping itu, ligan Fas dan TNF- α juga berperan sebagai mediator sekunder kematian sel melalui jalur nitrit oksida sintetase.

Kadar TNF- α juga ditemukan meningkat pada cairan serum dan bula pasien TEN sehingga terapi untuk menekan TNF- α mulai dikembangkan. Hingga saat ini terdapat beberapa laporan kasus dan sedikit uji klinis yang menilai peran anti TNF- α pada kasus TEN, baik itu sebagai monoterapi, lini kedua setelah gagal terapi sistemik, atau kombinasi dengan terapi sistemik lain.¹⁹

Beberapa laporan kasus menyebutkan menggunakan infliximab 5 mg/kg sebagai monoterapi selama 3-4 hari setelah awitan dengan hasil baik dan pemulihan total yang terjadi kurang dari 4 minggu.¹⁹ Paradisi, dkk⁴⁶ melaporkan sepuluh kasus TEN yang diobati dengan etanercept 50 mg diberikan 6 jam setelah masuk rumah sakit dan dalam 72 jam awitan. Peneliti mengukur SCORTEN (*score of toxic epidermal necrolysis*) untuk prediksi mortalitas berdasarkan derajat keparahan penyakit, komorbid, dan kelainan metabolik. Awalnya peneliti memprediksi angka kematian 46,9%, tetapi ternyata angka mortalitas yang terjadi 0% dan tidak ada komplikasi infeksi.⁴⁶

Beberapa laporan dan seri kasus juga menunjukkan manfaat terapi anti TNF- α

setelah gagal terapi sistemik sebelumnya misalnya kortikosteroid dan/atau IVIg. Mayoritas publikasi melaporkan manfaat anti TNF- α , yakni 8 dari 9 kasus dilaporkan membaik. Sementara itu sebanyak 3 dari 4 kasus dilaporkan membaik, laporan dan seri kasus yang menunjukkan manfaat infliximab sebagai terapi kombinasi kortikosteroid dan imunoglobulin intravena.¹⁹

Sebagai kesimpulan penggunaan anti TNF- α terbukti aman dan efektif untuk pengobatan TEN khususnya bila melibatkan >10% BSA *detachment*. Jika dibandingkan dengan kortikosteroid sistemik, maka anti TNF- α dapat mempersingkat waktu perbaikan klinis dan menurunkan insidens komplikasi perdarahan gastrointestinal. Akan tetapi jenis regimen, kontraindikasi, dan risiko infeksi akibat anti TNF- α pada TEN masih memerlukan penelitian lebih lanjut.⁴⁷

g) Penyakit Behçet

Penyakit Behçet merupakan kelainan sistemik kronik yang bermanifestasi ulkus oral aftosa, ulkus genital, lesi kulit, lesi okular, gastrointestinal, sistem saraf pusat, dan berbagai organ lain. Hingga saat ini etiopatogenesis penyakit Behçet belum diketahui. Mayoritas penyakit ini memiliki predisposisi genetik, yaitu HLA-B51.⁴⁸ Patogenesis yang diduga turut berperan antara lain perubahan respons terhadap bakteri, perubahan sel hematopoietik dan sitokin terkait, pembentukan kompleks imun dan autoantibodi, serta aktivasi endotel vaskular dan hiperkoagulasi.⁴⁹

Studi mengenai terapi penyakit Behçet dengan keterlibatan mukokutan masih terbatas. Terapi konvensional yang pernah digunakan antara lain kolkisin, kortikosteroid, obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS), antimikroba, thalidomid, serta immunosupresan.²⁰ Penggunaan anti TNF- α pada penyakit Behçet mukokutan pernah dilaporkan oleh Melikoglu M, dkk.⁵⁰ Peneliti melakukan RCT untuk menilai manfaat Etanercept 25 mg dua kali seminggu vs plasebo pada 40 subyek. Setelah 4 minggu pengamatan, peneliti menemukan terdapat perbaikan manifestasi mukokutan yang lebih baik pada kelompok etanercept dibandingkan plasebo. Etanercept juga tidak memengaruhi reaksi patergi dan respons kulit terhadap uji kristal monosodium urat.⁵⁰

h) Pitiriasis rubra pilaris

Pitiriasis rubra pilaris (PRP) merupakan kelainan inflamasi kronik pada kulit yang ditandai dengan lesi papuloskuamosa dan eritema difus mengenai batang tubuh, kulit kepala, dan anggota gerak. Etiologi PRP masih belum diketahui hingga kini, diduga terdapat peran defisiensi vitamin A, disregulasi respons imun terhadap superantigen, TNF, dan IL-12/23.^{21,51}

Terapi PRP mencakup kombinasi terapi topikal dan sistem untuk mengendalikan aktivitas penyakit. Terapi topikal yang diberikan berupa kortikosteroid, keratolitik, tar, calcipotrin, atau retinoid topikal, sementara terapi sistemik umumnya menggunakan retinoid sebagai lini pertama atau metotreksat sebagai lini kedua. Obat biologik umumnya digunakan setelah gagal menggunakan terapi konvensional. Obat anti TNF- α yang pernah dilaporkan pada PRP antara lain infliximab, etanercept, dan adalimumab.⁵¹

Hingga saat ini belum ada uji klinis yang menilai peran anti TNF- α pada PRP. Napolitano M, dkk⁵¹ melaporkan hasil telaah dari 37 laporan kasus yang menggunakan anti TNF- α pada PRP. Berdasarkan telaah tersebut, penggunaan infliximab (dosis 5 mg/kg selama beberapa minggu) pada PRP diperoleh remisi sedang-komplit (perbaikan >75%) pada 68% kasus, remisi parsial (50-75%) pada 16% kasus, dan tidak berespons pada 16% kasus. Sebanyak 22 laporan kasus menggunakan etanercept pada PRP yang refrakter. Remisi sedang-komplit diperoleh pada 72,8% kasus, remisi parsial pada 13,6% kasus, dan respons buruk pada 13,6% kasus. Sebanyak 4 kasus dilaporkan relaps, baik setelah penghentian terapi etanercept maupun setelah mencapai remisi parsial dan komplit. Penggunaan adalimumab juga dilaporkan pada kasus PRP yang refrakter. Pada 20 laporan kasus yang ditelaah, remisi sedang-komplit diperoleh pada 50% kasus, remisi parsial pada 25% kasus, dan respons buruk pada 25% kasus. Sebanyak tiga kasus dilaporkan relaps setelah mencapai remisi komplit dan parsial atau setelah penghentian terapi adalimumab.⁵¹

i) Skleroderma

Skleroderma dan sklerosis sistemik (SS) merupakan penyakit jaringan ikat yang ditandai dengan inflamasi kronik dan

fibrosis pada kulit, kelainan vaskular, serta keterlibatan berbagai organ contohnya ginjal, paru, dan jantung.⁵² Skleroderma dan SS diketahui terjadi akibat interaksi antara faktor genetik dengan faktor lingkungan. Patogenesis skleroderma dan SS melibatkan interaksi antara proses vasculopati, inflamasi, autoimunitas, dan fibrosis. Sel yang terlibat meliputi endotel, platelet, sel struktural (perisit, sel otot vaskular, fibroblas, dan miofibroblas), serta sel imun (sel T dan B, monosit, makrofag, dan dendritik). Mediator aktivasi sel yang utamanya berperan ialah *transforming growth factor- β* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), IL-6 dan IL-13, endotelin 1, angiotensin II, mediator lipid dan autoantibodi, hingga keterlibatan reactive oxygen species (ROS).²² Pada kasus dengan fibrosis paru dan hipertensi pulmonal ditemukan peningkatan kadar TNF- α serum yang diduga memicu sel T dalam menghasilkan mediator profibrotik. Oleh sebab itu, penggunaan anti TNF- α dapat menjadi salah satu strategi pengobatan.

Li T, dkk⁵³ melaporkan penggunaan infliximab pada sklerosis sistemik dengan keterlibatan kulit, artritis, dan hipertensi pulmonal yang tidak membaik dengan terapi kortikosteroid, prostasiklin, penisilamin-D, dan antagonis kalsium. Hasil biopsi kulit menunjukkan adanya peningkatan kolagen dengan sedikit limfosit dan peningkatan kadar TNF- α di dermis. Pasien diberikan infliximab dengan dosis 3 mg/kg yang diulang 2 dan 6 minggu kemudian, dilanjutkan setiap 8 minggu. Setelah pemberian dosis ke-5, ditemukan adanya perbaikan klinis dan fungsi paru. Hasil biopsi evaluasi juga menunjukkan perbaikan pada fibrosis dan penurunan kadar TNF.⁵³

Anti TNF- α lain yang pernah dilaporkan pada skleroderma dan SS adalah etanercept. Penggunaan etanercept berdasarkan telaah laporan kasus dapat mengurangi progresivitas fibrosis, serta memperbaiki edema sendi dan ulkus pada ujung jari.⁵²

j) Reaksi Kusta: Eritema Nodosum Leprosum

Eritema nodosum leprosum (ENL) merupakan reaksi kusta yang sering ditemui pada tipe *lepromatous leprosy* (LL) dan *borderline lepromatous* (BL) dengan indeks bakterial yang tinggi. Manifestasi ENL berupa nodul eritema disertai

nyeri dan demam, serta dapat keterlibatan multiorgan misalnya iritis, artritis, limfadenitis, orsitis, dan neuritis. Patogenesis ENL utamanya melibatkan aktivasi neutrofil, kompleks imun dan komplemen, peran sel T, dan berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IFN- γ , IL-2, dan IL-6.^{23,24}

Terapi ENL umumnya menggunakan kortikosteroid sistemik dosis tinggi, thalidomid, atau klofazimin dalam jangka waktu panjang. Namun seringkali kasus ENL bersifat rekuren atau kronik. Selain itu, penggunaan kortikosteroid jangka panjang juga dapat menimbulkan sejumlah efek samping sistemik. Oleh sebab itu, penggunaan anti-inflamasi lain seperti anti TNF- α dapat menjadi alternatif.²⁵

Chowdhry S, dkk⁵⁴ melaporkan penggunaan etanercept pada kasus ENL derajat berat yang refrakter setelah terapi prednisolon, thalidomid, dan azathioprin. Pasien mendapatkan etanercept dengan dosis 50 mg/minggu secara subkutan. Setelah 48 jam pemberian dosis pertama, gejala konstitusional membaik dan mulai tampak perbaikan lesi nekrotik ENL. Perbaikan klinis secara signifikan dijumpai setelah terapi selama 12 minggu sehingga dosis prednisolon mulai diturunkan. Pasien melanjutkan terapi hingga dosis ke-16 dan tidak mengalami rekurensi sehingga interval etanercept mulai dikurangi menjadi setiap 2 minggu.⁵⁴

Kontraindikasi Penggunaan Anti TNF- α

Penggunaan anti TNF- α tidak dianjurkan bila terdapat riwayat hipersensitivitas sebelumnya. Kontraindikasi lain antara lain infeksi aktif atau sepsis, serta gagal jantung kongestif kelas III-IV. Terapi anti TNF- α dapat dikombinasikan dengan immunosupresan konvensional non-biologik, misalnya metotreksat, sulfasalazin, dan hidroklorokuin, sesuai dengan terapi standar masing-masing kelainan dermatologi inflamatorik (lihat Tabel 3), hingga saat ini penggunaan anti TNF- α bersama obat biologik lain bersifat kontraindikasi karena tidak menambah efikasi, tetapi meningkatkan kejadian efek samping serius.⁵⁵

Efek Samping Penggunaan Anti TNF- α

Anti TNF- α dapat menimbulkan sejumlah efek samping lokal atau ringan maupun sistemik. Reaksi di lokasi injeksi sering dilaporkan berupa gatal, nyeri, kemerahan, iritasi, memar, atau bengkak, namun bersifat

minor setelah penyuntikan subkutan. Umumnya reaksi lokasi injeksi dapat terjadi selama 3-5 hari dalam bulan pertama terapi dan dapat diobati dengan analgetik, anti inflamasi, atau anti pruritus sesuai gejala yang timbul. Pada penggunaan infliximab secara intravena, reaksi infus dapat bersifat akut maupun sub-akut (*delayed*). Reaksi akut merupakan reaksi alergi (hipersensitivitas tipe 1 atau dimediasi oleh IgE) dengan gejala hipotensi, bronkospasme, mengi, dan/atau urtikaria. Akan tetapi, reaksi akut juga dapat terjadi tanpa peran IgE (anafilaktoid) dengan gejala non-spesifik. Reaksi tipe lambat dapat terjadi akibat hipersensitivitas tipe III (*serum sickness* berupa ruam kulit, nyeri sendi difus, mialgia, kelelahan, kadang disertai demam).⁵⁶

Efek samping sistemik akibat anti TNF- α antara lain sitopenia, infeksi, penyakit demielinisasi, gagal jantung, kelainan pulmonal, hepatotoksitas, reaksi kulit, dan risiko keganasan maupun autoimun (autoantibodi). Sitopenia umumnya berupa neutropenia ($<2 \times 10^9$ sel/L), yang mekanismenya belum diketahui sepenuhnya dan umumnya tidak memerlukan penghentian terapi. Neutropenia yang terjadi persisten atau rekuren dapat meningkatkan risiko infeksi serius sehingga memerlukan penggantian obat. Untuk mendeteksi efek neutropenia ini, dianjurkan untuk pemeriksaan darah perifer lengkap dalam bulan pertama penggunaan anti TNF- α , lalu diulang setelah 4-6 bulan.⁵⁷

Anti TNF- α dapat meningkatkan risiko infeksi serius, misalnya infeksi bakteri (terutama pneumonia), *varicella zoster virus* (VZV), tuberkulosis, dan infeksi oportunistik. Skrining dan terapi tuberkulosis laten, hepatitis B, hepatitis C, dan HIV perlu dilakukan sebelum terapi anti TNF- α . Beberapa organisasi profesi di luar negeri juga merekomendasikan vaksinasi pneumokokus, hepatitis B (bagi individu seronegatif), VZV, *human papilloma virus* (HPV), dan influenza sebelum terapi anti TNF- α .^{9,58,59}

Beberapa publikasi kasus telah melaporkan terjadinya kelainan demielinisasi pada terapi anti TNF- α . Gejala yang dilaporkan berupa *confusion*, ataksia, disestesia, dan parastesia, sementara gangguan neurologik berupa kelumpuhan nervus fasialis, neuritis optik, hemiparesis, mielitis transversal, dan neuropati motorik ascending sesuai sindrom Guillain-Barre. Telaah hubungan kausal anti TNF- α dan kelainan demielinisasi masih belum jelas, penggunaan anti TNF- α sebaiknya dihindari pada pasien dengan kelainan atau suspek demielinisasi, termasuk sklerosis mul-

tipel.⁶⁰

Berbagai studi awal anti TNF- α pada subyek dengan komorbid gagal jantung menunjukkan perburukan kondisi jantung, peningkatan mortalitas dan hospitalisasi. Belum ada bukti bahwa anti TNF- α menimbulkan kejadian gagal jantung. Efek samping pada paru dapat ditemukan berupa kelainan granulomatosa hingga fibrosis paru atau penyakit paru interstitial. Sementara itu, risiko hepatotoksik yang dilaporkan relatif kecil dan umumnya bersifat ringan.⁶¹

Pembentukan antibodi anti obat (*anti drug antibodies*/ADA) ditemukan lebih tinggi pada anti TNF- α yang bersifat chimeric dibandingkan dengan tipe manusia (golimumab) dan fusi protein (etanercept). Kejadian ADA meningkatkan risiko hipersensitivitas dan menurunkan efektivitas. Anti TNF- α juga dilaporkan meningkatkan risiko terbentuk autoantibodi, yaitu antinuklear (ANA), anti *double-stranded* DNA (anti dsDNA) dan antifosfolipid. Beberapa laporan juga mengungkap risiko kejadian autoimun secara klinis yang umumnya berupa vaskulitis atau *lupus-like syndrome*.⁵⁵

Hubungan TNF- α dengan kejadian kanker kulit masih kontroversial. Pada kasus melanoma secara *in vivo* TNF- α memiliki efek protumor dan antitumor sekaligus. TNF- α merupakan mediator inflamasi dalam proliferasi kanker, meningkatkan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), metastasis, dan angiogenesis, tetapi di lain sisi TNF- α juga mediator penting dalam proses apoptosis (efek antitumor) sel kanker. Berdasarkan meta-analisis oleh Mariette X, dkk⁶² tahun 2011, pasien yang mendapatkan anti TNF- α memiliki risiko relatif kejadian kanker kulit melanoma sebesar 1,11 (IK95% 0,70-1,51, n=2 studi), sedangkan risiko relatif kejadian kanker kulit non-melanoma sebesar 1,45 kali (IK95% 1,15-1,76; n=4 studi). Publikasi meta-analisis yang lebih baru oleh Chen Y, dkk⁶³ tahun 2016 menemukan bahwa terapi anti TNF- α tidak meningkatkan risiko keganasan. Dalam perkembangannya TNF- α berpotensi menjadi faktor prognostik negatif pada pembedahan melanoma serta berhubungan dengan kejadian resistensi kemoterapi dan imunoterapi.^{64,65}

Meski digunakan sebagai terapi psoriasis, penggunaan anti TNF- α secara paradoks dapat memicu kejadian psoriasis baru atau memperburuk lesi yang telah ada. Fenomena tersebut lebih sering ditemukan pada individu dengan penyakit inflamasi sebelumnya, misalnya artritis reumatoid (AR) dan penyakit usus inflamasi (*inflammatory bowel disease*/

IBD), termasuk psoriasis atau artritis psoriatika. Faktor risiko lain terhadap psoriasis imbas obat anti TNF- α antara lain jenis kelamin perempuan dan kebiasaan merokok, tetapi umumnya tidak memiliki riwayat psoriasis secara personal atau pada keluarga.⁶⁶

Prevalensi psoriasis pada pasien AR yang mendapat terapi anti TNF- α sekitar 2,3-5%. Individu AR dengan menggunakan anti TNF- α memiliki risiko 1,04 kali lebih tinggi (IK95% 0,67-1,54 per 1000 orang-tahun) mengalami psoriasis dibandingkan dengan pengguna obat konvensional.⁶⁷ Sementara itu, prevalensi psoriasis akibat anti TNF- α pada IBD dilaporkan sebesar 1,6-2,7% dengan laju insidens sebesar 0,53% per pasien-tahun.⁶⁸ Fenomena tersebut umumnya terjadi 6-12 bulan setelah penggunaan anti TNF- α .⁶⁶

Mekanisme anti TNF- α menyebabkan psoriasis masih belum jelas. Psoriasis diinisiasi oleh sel dendritik plasmasitoid kulit yang secara fisiologis dihambat oleh TNF- α . Blokade jalur TNF- α diduga akan memicu sel dendritik plasmasitoid kulit untuk menghasilkan IFN tipe 1 yang tidak terkendali sehingga menginduksi atau memperburuk psoriasis. Studi histologi terhadap psoriasis akibat anti TNF- α menunjukkan peningkatan kadar IFN- γ yang memicu Th1 dan Th17 penghasil IL-17/IL-23 sama seperti patogenesis psoriasis. Hipotesis lain yang berkembang ialah penggunaan anti TNF- α akan meningkatkan risiko infeksi sehingga menjadi pencetus psoriasis.⁶⁶

Penggunaan Pada Kehamilan Dan Laktasi

Infliximab, adalimumab, dan golimumab dapat melewati sawar plasenta dan menimbulkan paparan terhadap janin. Hingga saat ini belum terdapat bukti peningkatan risiko malformasi atau infeksi pada bayi setelah lahir.⁶⁹ Infliximab merupakan antibodi IgG1 yang berukuran besar sehingga secara teoritis tidak dapat menembus plasenta pada trimester pertama walaupun pada akhir trimester kedua, IgG1 secara aktif akan ditranspor ke plasenta dan fetus. Infliximab, adalimumab, dan golimumab diberikan label kategori B pada kehamilan oleh FDA AS.

Berdasarkan studi kohort, etanercept dapat diberikan pada kehamilan hingga usia 32 minggu, namun masih dapat diberikan selama kehamilan bila terdapat indikasi yang kuat. Terdapat risiko keguguran dan malformasi kongenital pada ibu yang menggunakan etanercept, namun angka kejadiannya tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan

populasi normal.⁷⁰ Certolizumab merupakan satu-satunya anti TNF- α yang tidak melewati sawar plasenta karena tidak memiliki regio Fc sehingga dapat diberikan pada kehamilan. Kadar infliximab, adalimumab, dan golimumab hanya ditemukan sedikit pada ASI, sedangkan etanercept dan certolizumab dapat diberikan selama masa laktasi.⁶⁹

Penutup

Anti TNF- α memiliki peran dalam pengobatan berbagai kelainan dermatologi autoimun atau inflamasi. Terdapat lima anti TNF- α yang telah melalui uji klinis untuk berbagai indikasi dalam bidang dermatologi, yaitu etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, dan golimumab. Pada kasus psoriasis terapi anti TNF- α yang direkomendasikan, yaitu infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, dan etanercept, serta diindikasikan pada derajat sedang-berat atau dengan keterlibatan area skalp, telapak tangan atau kaki, genitalia, dan kuku. Sementara itu, golimumab diindikasikan pada kasus psoriasis dengan keterlibatan artritis. Pada kelainan dermatologi inflamasi lainnya terapi anti TNF- α yang telah dilakukan dilaporkan bermanfaat, antara lain infliximab, etanercept, atau adalimumab, dapat menjadi alternatif apabila refrakter terhadap terapi standar.

Daftar Pustaka

- Cordoro KM, Feldman SR. TNF-alpha inhibitors in dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2007;12(7):4-6.
- Speeckaert R, Lambert J, van Geel N. Learning from success and failure: biologics for non-approved skin diseases. *Front Immunol.* 2019;10:1918.
- Kallioli GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):49-62.
- Gottlieb AB. Tumor necrosis factor blockade: mechanism of action. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2007;12(1):1-4.
- Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010; 20(2): 87–103. 2010;20(2):87-103.
- Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol Suppl.* 2005;74:13-8.
- Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5 Suppl):12-8.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOKSI) Kelompok Studi Psoriasis Indonesia. Pedoman penggunaan agen biologik untuk terapi psoriasis di Indonesia. Jakarta: PERDOS-KI; 2016.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, dkk. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation (AAD-NPF) guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029-72.
- Saunte DM, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Dermatol.* 2017;318(20):2019-32.
- Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, dkk. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):76-90.
- Maalouf D, Battistella M, Bouaziz JD. Neutrophilic dermatosis: disease mechanism and treatment. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(1):23-9.
- Marzano AV, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A comprehensive review of neutrophilic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):114-30.
- Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(8):817-25.
- Wang J, Khachemoune A. Granuloma annulare: a focused review of therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):333-44.
- Werchau S, Enk A, Hartmann M. Generalized interstitial granuloma annulare--response to adalimumab. *Int J Dermatol.* 2010;49(4):457-60.
- Giunta A, Chiricozzi A, Cannizzaro MV, Dattola A, Ruzzetti M, Nisticò SP, dkk. Granuloma annulare: a case treated with infliximab successfully. *G Ital Dermatol Venereol.* 2017;152(2):193-5.
- Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol.* 2020;38(6):607-12.
- Woolridge KF, Boler PL, Lee BD. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in the

- treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis*. 2018;101(1):E15-21.
20. Karadag O, Bolek EC. Management of Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii108-iii117.
 21. Maloney NJ, Hisaw LD, Worswick S. Type I pityriasis rubra pilaris treated with tumor necrosis factor inhibitors, ustekinumab, or secukinumab: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):585-87.
 22. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, dkk. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
 23. Cogen AL, Lebas E, De Barros B, Harnisch JP, Faber WR, Lockwood DN, dkk. Biologics in leprosy: a systematic review and case report. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(5):1131-6.
 24. Thangaraju P, Varthya SB, Venkatesan S. Target/therapies for chronic recurrent erythema nodosum leprosum. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(3):222-6.
 25. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DN. A systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. *Front Immunol*. 2017;8:233.
 26. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA Dermatol*. 2020;323(19):1945-60.
 27. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, dkk. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;19(4):CD011535.
 28. Campanati A, Paolinelli M, Diotallevi F, Martina E, Molinelli E, Offidani A. Pharmacodynamics OF TNF α inhibitors for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(11):913-25.
 29. Nguyen QD, Starling CT, Hebert AA. The use of TNF α inhibitors in treating pediatric skin disorders. *Paediatr Drugs*. 2020;22(3):311-9.
 30. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, dkk. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):241-51.
 31. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045-58.
 32. Kim ES, Garnock-Jones KP, Keam SJ. Adalimumab: a review in hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(5):545-52.
 33. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, dkk. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2016;375(5):422-34.
 34. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205-15.
 35. Ghias MH, Johnston AD, Kutner AJ, Micheletti RG, Hosgood HD, Cohen SR. High-dose, high-frequency infliximab: a novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1094-101.
 36. Cohen PR. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):301-12.
 37. Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, Wada DA, Gibson LE. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):557-64.
 38. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(3):358-75.
 39. Amber KT, Bloom R, Mrowietz U, Hertl M. TNF- α : a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2104-11.
 40. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):765-73.
 41. Tu J, Chan J. Cutaneous sarcoidosis and infliximab: evidence for efficacy in refractory disease. *Australas J Dermatol*. 2014;55(4):279-81.
 42. Tuchinda C, Wong HK. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(6):538-40.
 43. Field S, Regan AO, Sheahan K, Collins P. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab but not to etanercept. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(7):795-6.
 44. Keimig EL. Granuloma annulare. *Dermatol Clin*. 2015;33(3):315-29.
 45. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):457-65.

46. Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):278083.
47. Zhang S, Tang S, Li S, Pan Y, Ding Y. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(1):66-73.
48. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2019: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):3-17.
49. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Front Immunol*. 2019;10:665.
50. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, dkk. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32:98-105.
51. Napolitano M, Abeni D, Didona B. Biologics for pityriasis rubra pilaris treatment: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):353-9.
52. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Puppo F. Potential use of TNF- α inhibitors in systemic sclerosis. *Immunotherapy*. 2014;6(3):283-9.
53. Li T, Liu Y, Xu H. Successful treatment of infliximab in a patient with scleroderma: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6737.
54. Chowdhry S, Shukla A, D'souza P, Dhali T, Jaiswal P. Treatment of severe refractory erythema nodosum leprosum with tumor necrosis factor inhibitor Etanercept. *Int J Mycobacteriol*. 2016;5(2):223-5.
55. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45(3):279-86.
56. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SC, Lacucci M, Moran GW, dkk. Managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):664-80.
57. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, dkk. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):764.
58. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(2):285-305.
59. Nordgaard-Lassen I, Dahlerup JF, Belard E, Gerstoft J, Kjeldsen J, Kragballe K, dkk. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J* 2012;59(7):C4480.
60. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, dkk. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2862.
61. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*. 2003;138(10):807-11.
62. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, dkk. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1895-904.
63. Chen Y, Sun J, Yang Y, Huang Y, Liu G. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):1-18.
64. Nenu I, Tudor D, Filip AG, Baldea I. Current position of TNF- α in melanomagenesis. *Tumour Biol*. 2015;36(9):6589-602.
65. Bertrand F, Montfort A, Marcheteau E, Imbert C, Gilhodes J, Filleron T, dkk. TNF α blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nat Commun*. 2017;8(1):2256.
66. Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF. TNF inhibitor-induced psoriasis: proposed algorithm for treatment and management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019;4(2):70-80.
67. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, dkk. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. 2009;68(2):209-15.
68. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, dkk. Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(4):894-901.
69. Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, dkk. Immunosuppressives and biologics during

pregnancy and lactation : a consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. . Wien Klin Wochenschr. 2019;131(1-2):29-44.
70. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giem-

za A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The role of TNF- α and anti-TNF- α agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. Int J Mol Sci. 2021;22(6):2922.

