

PERAN THALIDOMIDE PADA MENINGITIS TUBERCULOSIS

Andre Marolop Pangihutan Siahaan

USU Press

Art Design, Publishing & Printing

Universitas Sumatera Utara, Jl. Pancasila, Padang Bulan,
Kec. Medan Baru, Kota Medan, Sumatera Utara 20155

Telp. 0811-6263-737

usupress.usu.ac.id

© USU Press 2023

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang; dilarang memperbanyak menyalin, merekam sebagian atau seluruh bagian buku ini dalam bahasa atau bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

ISBN

Siahaan, Andre Marolop Pangihutan

Peran Thalidomide pada Meningitis Tuberculosis/Andre Marolop
Pangihutan Siahaan – Medan: USU Press 2023

iv, 66 p; illus : 25 cm

Bibliografi

ISBN:

Dicetak di Medan, Indonesia

KATA PENGANTAR

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi yang menjadi masalah global sampai saat ini. Penyakit ini mudah menular, memerlukan waktu pengobatan yang panjang, serta berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Salah satu bentuk infeksi TB yang paling berbahaya adalah meningitis TB.

Meningitis TB sendiri sering berhubungan dengan inflamasi otak berkepanjangan. Corticosteroid masih menjadi lini pertama untuk mengatasinya, tetapi tidak selalu memberikan hasil yang bermakna. Inflamasi pada TB sendiri sering dikaitkan dengan jalur TNF- α , menjadikan inhibitor TNF- α memiliki tempat dalam penanganan kasus tersebut.

Thalidomide merupakan inhibitor TNF- α yang kontroversial karena sejarah riwayat teratogenitas dan tingginya efek samping yang terjadi. Meskipun demikian, obat ini dapat menjadi salah satu pilihan pada meningitis tuberculosis yang disertai inflamasi massif, terutama jika respon terhadap corticosteroid tidak memuaskan. Monograf ini berfokus pada peran thalidomide pada kasus tersebut.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Medan, November 2022

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|--|------------|
| DAFTAR ISI | i |
| DAFTAR GAMBAR | iii |
| DAFTAR TABEL | iv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1 Patogenesis Infeksi TB pada Sistem Saraf Pusat | 4 |
| 2.2 Temuan Patologis..... | 8 |
| 2.3 Komplikasi | 17 |
| 2.4 Prognosis | 19 |
| BAB III PENGOBATAN TB MENINGITIS | 20 |
| BAB IV THALIDOMIDE | 28 |
| BAB V PENDEKATAN KASUS | 40 |
| DAFTAR PUSTAKA | 52 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1 MRI pada Tuberkuloma | 12 |
| Gambar 2 MRI pada TB Myelitis | 13 |
| Gambar 3 Efek Thalidomide pada Sistem Kekebalan Tubuh | 29 |
| Gambar 4 Mekanisme Teratogenitas Thalidomide | 33 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1 Efek Samping Thalidomide | 32 |
| Tabel 2 Gambaran Perjalanan Kasus 4 Pasien | 40 |

BAB I

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa pada tahun 2019, 1,2 juta anak berusia <15 tahun menderita tuberkulosis (TB) dan 230.000 anak meninggal karena TB. Meningitis tuberkulosis (TBM) menyumbang sekitar 1% dari semua penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, tetapi secara tidak proporsional membunuh atau melumpuhkan lebih banyak anak daripada bentuk TB lainnya. Insiden puncak pada anak-anak adalah dari usia 2 hingga 4 tahun. (van Toorn *et al.*, 2021)

Patologi pada TBM dapat dikaitkan dengan eksudat meningeal kemerahan yang melenyapkan tangki basal dan membungkus batang otak, arteri serebral, saraf kranial, dan akar tulang belakang. Hidrosefalus terjadi ketika eksudat mengganggu aliran cairan serebrospinal (CSF) sementara struktur lainnya rusak akibat mekanisme inflamasi, iskemik, dan/atau penekanan. Manifestasi klinikopatologi yang paling umum dari TB sistem saraf pusat (SSP) adalah TBM, diikuti oleh lesi massa TB (tuberkuloma, abses tuberkulosis) dan TB milier serebral. Sebagian besar gejala sisa neurologis TB SSP disebabkan oleh respons inflamasi pejamu yang berlebihan, yang sebagian besar disebabkan oleh faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α) dan interferon gamma (IFN- γ). Kortikosteroid tambahan, yang mengurangi produksi sitokin dan dengan demikian meredakan peradangan, meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan tetapi tidak mencegah morbiditas. Hal ini telah memicu penelitian terhadap agen imunomodulator tertarget, termasuk thalidomide. (van Toorn *et al.*, 2021)

Thalidomide awalnya diresepkan untuk kondisi yang berhubungan dengan kecemasan dan mual, termasuk mual di pagi hari yang berhubungan dengan kehamilan, pada tahun 1950-an. Tragedi cacat lahir yang terjadi kemudian, termasuk kelainan bentuk anggota tubuh yang khas, menyebabkan penarikan thalidomide secara luas dari penggunaan klinis pada tahun 1961. Penemuan

secara kebetulan tentang kemanjuran thalidomide pada eritema nodosum leprosum, komplikasi kusta lepromatosa, membangkitkan kembali minat terhadap obat tersebut. Efek menguntungkan ini dianggap terkait dengan kekebalan tubuh karena thalidomide tidak memiliki aktivitas antibakteri. Pada tahun 1991, thalidomide ditemukan dapat menurunkan produksi TNF- α oleh monosit yang dirangsang lipopolisakarida secara *in vitro* dengan cara yang bergantung pada dosis dan selektif. Wawasan yang muncul mengenai aktivitas antiinflamasi dan anti-angiogenik thalidomide mengarah pada uji klinis pada ulserasi aftosa terkait *human immunodeficiency virus* (HIV), penyakit wasting terkait HIV, sindrom Behcet, penyakit Crohn, lupus kulit, dan beberapa keganasan.(van Toorn *et al.*, 2021)

Pada pasien TB dengan dan tanpa koinfeksi HIV, thalidomide terbukti menurunkan kadar TNF- α , sehingga membalikkan reaksi penyusutan dan inflamasi, serta menurunkan viral load pada pasien dengan infeksi HIV. Demikian pula, thalidomide juga menyebabkan penurunan kadar TNF- α CSF pada model kelinci TBM, serta pada anak-anak dengan TBM stadium 2 dalam studi percontohan peningkatan dosis. Namun, uji coba terkontrol acak tersamar ganda tindak lanjut dari pengobatan thalidomide dosis tinggi (24 mg/kg/hari selama 1 bulan) pada anak-anak dengan TBM stadium 2 dan 3 dihentikan sebelum waktunya karena efek samping (ruam kulit, hepatitis, neutropenia, atau trombositopenia) dan kematian pada lengan thalidomide. Efek antiinflamasi thalidomide (misalnya, resolusi yang lebih cepat dari peningkatan meningeal basal dan tuberkulosis) dicatat pada uji coba percontohan dan uji coba terkontrol secara acak.(van Toorn *et al.*, 2021)

Thalidomide kemudian diresepkan pada sejumlah kecil pasien untuk indikasi tertentu, dengan dosis yang jauh lebih rendah (<5 mg/kg/hari), dan telah terbukti aman dan sangat efektif dalam mengobati abses tuberkulosis dan peradangan supraseluler yang mengakibatkan arachnoiditis optokiasmatik yang berhubungan

dengan kebutaan. Sifat komplikasi TB yang mengancam jiwa, serta lokasi anatomis lesi, membuat pembedahan tidak dapat dilakukan. Namun, perlu dicatat bahwa pada kedua seri pasien yang diobati dengan thalidomide (abses tuberkulosis dan neuritis optik), respons klinis dan radiologis yang serupa terlihat.(van Toorn *et al.*, 2021)

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Patogenesis Infeksi TB pada Sistem Saraf Pusat

Penyakit sistem saraf pusat (SSP) yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* merupakan manifestasi tuberkulosis yang jarang terjadi namun sangat mematikan, yang umumnya berakibat fatal pada era sebelum terapi antituberkulosis. Tuberkulosis SSP menyumbang sekitar 1% dari seluruh kasus tuberkulosis, memiliki angka kematian yang tinggi dan tingkat morbiditas neurologis yang menyedihkan, dan secara tidak proporsional menimpa anak-anak dan individu yang memiliki imunokompeten seperti *human immunodeficiency virus* (HIV). (Rock *et al.*, 2008)

Mycobacterium tuberculosis bertanggung jawab atas 5,9% infeksi SSP yang didapat dari komunitas di seluruh dunia. Diperkirakan 25 hingga 30% populasi manusia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. TB-SSP dilaporkan pada 1 hingga 2% orang dengan TB aktif. Penyakit ini menyumbang 5 sampai 8% dari tuberkulosis ekstra paru pada pasien yang imunokompeten. 70 hingga 80% kasus TB-SSP muncul sebagai TB Meningitis. (Navarro *et al.*, 2022)

Penyebaran infeksi *M. tuberculosis* terjadi melalui penghirupan droplet nukleus yang mengandung basil bakteri, yang pada akhirnya menyebabkan pengendapan di alveoli paru. Setelah berada di alveoli, basil tersebut berinteraksi dengan makrofag alveolar melalui berbagai reseptor yang berbeda. Dipicu dengan adanya sel sel kekebalan alami yang mengakibatkan banyak sitokin dan kemokin dilepaskan lalu teraktivasi respons kekebalan yang dimediasi oleh sel T-helper tipe 1 lalu terbentuk granuloma. sebelum penyebaran yang sebenarnya, basil tadi disaring ke dalam kelenjar getah bening yang mengering, dan terdapat bakteremia tingkat rendah di mana *M. tuberculosis* menyebar ke tempat yang jauh di dalam tubuh. Penyebaran hematogen ini paling sering terjadi di

bagian tubuh yang memiliki kadar oksigen tinggi, termasuk otak. Sitokin *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) sangat penting dalam neuropatogenesis *M. tuberculosis*. Meskipun TNF- α memainkan peran definitif dalam pembentukan granuloma dan penahanan infeksi mikobakteri, produksi TNF- α SSP lokal pada meningitis bakteri eksperimental menyebabkan perubahan permeabilitas *blood brain barrier* (BBB) dan leukositosis *cerebrospinal fluid* (CSF). Interaksi yang kompleks antara faktor kekebalan tubuh inang dan faktor virulensi *M. tuberculosis* pada akhirnya menentukan apakah infeksi dapat diatasi atau tidak dan apakah penyebaran basil menyebabkan penyakit klinis (Rock et al., 2008).

Untuk TB-SSP, penyakit ini dimulai dengan perkembangan fokus tuberkulosis kecil (*Rich foci*) di otak, sumsum tulang belakang, atau meninges. Lokasi fokus dan kemampuan untuk mengendalikannya pada akhirnya menentukan bentuk tuberkulosis SSP yang terjadi. Tuberkulosis sistem saraf pusat (TB-SSP) dapat terjadi dalam beberapa bentuk patologi klinis yaitu bentuk meningitis tuberkulosis (TBM) yang menyebar, bentuk fokus sebagai tuberkuloma, arachnoiditis tulang belakang yang juga disebut sebagai TB myelitis, abses TB otak ventrikulitis tuberkulosis. Dari jumlah tersebut, TB meningitis mendominasi hingga menyebabkan 70 hingga 80% infeksi. Penyakit ini muncul sebagai meningitis subakut hingga kronis dengan tingkat keparahan penyakit yang sepadan dengan durasi penyakit. (Gupta and Munakomi, 2023)

1. Meningitis TB

Sulit untuk memprediksi pasien mana yang menderita infeksi TB yang akan menderita meningitis tuberkulosis. Anak-anak penderita TB meningitis, terutama yang berusia 0 hingga 4 tahun mempunyai insiden TB meningitis yang lebih tinggi. Infeksi ini lebih umum terjadi di negara berkembang, dengan insiden TB meningitis lebih tinggi pada anak-anak. Sebaliknya, di negara maju, TB meningitis lebih sering terlihat pada orang dewasa yang mengalami reaktivasi TB. Negara-negara dengan imunokompromis lainnya

seperti penggunaan steroid kronis, diabetes melitus, dan alkoholisme kronis memiliki risiko yang sama terkena TB meningitis. Korelasi tertinggi tetap terjadi pada koinfeksi HIV, dengan laporan bahwa pasien 5-10 kali lebih mungkin mengembangkan penyakit SSP (Slane VH and Unakal CG, 2022). TBM adalah penyakit yang paling mematikan dan paling banyak dipelajari di antara TB SSP. Studi penting yang dilakukan oleh Rich dan McCordock pada tahun 1933 mengarah pada “teori rich foci”, yang menyatakan bahwa, setelah penyebaran basil secara hematogen, fokus terbentuk selama bertahun-tahun di banyak tempat termasuk sumsum tulang belakang, parenkim serebral, ataupun korteks serebral. Pecahnya bakteri kemudian menyebabkan penyebaran basil ke dalam ruang subarachnoid, sehingga mengakibatkan meningitis tuberkulosis (TBM) (Dian, Ganiem and Van Laarhoven, 2021).

Basil bakteri yang dilepaskan ini menghasilkan respon inflamasi inang yang intens dan dimediasi oleh sitokin, sehingga menyebabkan adanya gejala dan dapat menyebabkan komplikasi seperti leptomeningitis, epididimitis, pleksitis koroid, ensefalitis, dan kemudian pachymeningitis pada basal dan opticochiasmatic arachnoiditis, vaskulitis dengan endarteritis dan infark, hidrosefalus akibat gangguan aliran dan penyerapan CSF (Gupta and Munakomi, 2023).

2. Tuberkuloma

Tuberkuloma adalah fokus granulomatosus tuberkulosis dalam yang didapat selama bakteremia awal, dapat menyatu dan berkembang menjadi massa kaseosa yang disebut tuberkuloma tanpa menimbulkan meningitis. Ketika respon host terhadap infeksi buruk, proses ini dapat menyebabkan serebritis fokal dan pembentukan abses. Lebih umum, lesi menyatu membentuk granuloma kaseosa dengan enkapsulasi berserat (tuberkuloma). Seringkali, lesi ini dapat muncul sebagai lesi tunggal atau multipel yang tidak terlihat secara klinis pada pasien TB meningitis dan terdeteksi pada pencitraan otak.

3. Spinal Arachnoiditis

Tuberkulosis tulang belakang mencakup lebih dari separuh kasus TB tulang belakang, yang menyumbang 10-20% dari semua kasus TB ekstraparu. Karena tingginya angka kejadian di seluruh dunia yang masih menyebabkan lebih dari 100.000 kasus setiap tahunnya. Manifestasi tuberkulosis ini, yang pertama kali dikenal sebagai *Pott's Disease*, terutama yang dapat mempengaruhi toraks dan lumbal anterior dari badan vertebra, manifestasi alternatif juga terdapat pada sumsum tulang belakang dan akar saraf atau tuberkulosis intrameduler. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh adanya penyebaran hematogen dari *Mycobacterium tuberculosis* melalui pembuluh darah paravertebral, menghancurkan bagian anterior hingga inferior tubuh vertebra dan selanjutnya menyebar di bawah ligamentum anterior spinalis ke vertebra inferior yang berdekatan. Pada orang dewasa, spondilitis lebih sering terjadi daripada spondilodiskitis, yang berarti bahwa cakram tulang belakang biasanya tidak terkena. Hal ini karena pembuluh darah pada tulang rawan manusia berangsur-angsur menghilang selama pertumbuhan dan bakteri ini tidak menghasilkan enzim proteolitik yang dapat menyebabkan kerusakan pada diskus intervertebralis. Keterlibatan anterior sebagian besar disebabkan oleh adanya penyebaran eksudat atau abses dingin paraspinal di bawah ligamen dan periosteum atau ke badan vertebra yang jauh melalui pleksus vena Batson. Terdapat respon imun lokal yang melibatkan makrofag proinflamasi dan anti inflamasi yang teridentifikasi pada pasien TB tulang belakang di daerah yang berdekatan dengan granuloma tuberkulosis tulang belakang (Dian, Ganiem and Van Laarhoven, 2021). Arachnoiditis tulang belakang dapat timbul sebagai akibat dari TB meningitis atau osteomielitis vertebra sebelumnya.

4. Abses TB Otak

Abses TB otak merupakan gejala yang jarang terjadi pada TB-SSP, bahkan pada kasus TB-SSP. Abses tuberkulosis otak berkembang dari parenkim granuloma tuberkulosis atau melalui

penyebaran fokus tuberkulosis dari meninges yang ditandai dengan kumpulan nanah yang dienkapsulasi dan mengandung basil yang dapat hidup tanpa bukti granuloma tuberkulosis klasik dan dapat dibedakan dengan granuloma kaseinasi sentral dan cairan yang mirip seperti nanah. Abses otak dapat timbul sebagai lesi tunggal atau multipel yang disebabkan oleh nekrosis yang terjadi sebagai akibat dari respon inflamasi. Secara kasat mata dan radiografi, abses tuberkulosis otak memiliki dinding yang jauh lebih tebal daripada abses otak piogenik (Rock et al., 2008).

5. Ventrikulitis Tuberkulosis

Salah satu komplikasi yang jarang terjadi dan sangat merusak dari TB-SSP adalah ventrikulitis. Ventrikulitis atau disebut juga radang ventrikel, yang biasanya terjadi setelah trauma bedah saraf atau pembedahan. Organisme yang paling sering menyebabkan komplikasi ini adalah *Staphylococcus* spp. Ventrikulitis tuberkulosis biasanya terjadi setelah pembesaran, perluasan, atau pecahnya tuberkuloma pada sistem ventrikel. Temuan klinis biasanya dapat terdiri dari fotofobia, diplopia, penurunan kesadaran, kejang, dan papilledema (Soleiman-Meigooni, 2018).

2.2 Temuan Patologis

1. Gejala Klinis

Penyakit dimulai dengan gejala malaise, lesu, demam ringan, dan sakit kepala yang terputus-putus, terdapat rasa tidak nyaman pada leher atau punggung, dan perubahan kepribadian yang tidak kentara. Dalam 2-3 minggu, fase meningitis yang lebih jelas muncul saat pasien mengalami sakit kepala yang berkepanjangan, meningismus, muntah, kebingungan, dan berbagai tingkat kelumpuhan pada saraf kranial. Pada tahap ini, laju penyakit dapat meningkat dengan cepat ke fase kelumpuhan seperti delirium yang diikuti oleh pingsan dan koma, kejang, defisit saraf kranial multipel, hemiparesis, dan hemiplegia. Pada kasus yang tidak diobati,

kematian biasanya terjadi dalam waktu 5 sampai 8 minggu sejak awal penyakit.

Manifestasi atipikal pada TB meningitis termasuk sindrom meningitik progresif cepat yang menunjukkan meningitis piogenik, demensia progresif lambat selama berbulan-bulan, perubahan kepribadian, penarikan diri dari pergaulan, defisit memori, dan hilangnya libido. Kadang-kadang pasien juga datang dengan gejala ensefalitis yang ditandai dengan kejang, pingsan, dan koma tanpa tanda-tanda meningitis yang jelas pasien datang dengan penyakit demam subakut dan progresif yang melewati tiga fase (Slane VH and Unakal CG, 2022). Pada anak-anak, sakit kepala lebih jarang terjadi, sementara marah, gelisah, anoreksia, dan muntah yang berkepanjangan merupakan gejala yang menonjol, terutama pada anak yang masih sangat muda. Kejang lebih sering terjadi pada anak-anak dan cenderung terjadi pada tahap awal penyakit (Leonard, 2017). Sebagian kecil pasien datang tanpa karakteristik dan perkembangan subakut yang dijelaskan di atas. Pada orang dewasa, TB meningitis dapat berbentuk demensia yang progresif secara perlahan selama berbulan-bulan. Gejala defisit neurologis fokal (palsies CN, hemiparesis, dan kejang) atau gejala hidrosefalus (sakit kepala, papilledema, diplopia, dan gangguan penglihatan) dapat juga dijumpai (Leonard, 2017).

Pada tuberkuloma, pasien yang datang adalah anak-anak atau dewasa muda yang datang dengan sakit kepala, kejang, hemiplegia progresif, dan/atau terdapat tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial. Sebagian besar tidak memiliki gejala infeksi sistemik atau tanda-tanda meningitis (Leonard, 2017). Pada spinal arachnoiditis yang paling sering diamati adalah nyeri punggung dan kelainan bentuk tulang belakang, yang kemudian dapat menyebabkan kifosis akibat fraktur dan kolaps pada tulang belakang. Defisit neurologis meliputi adanya nyeri radikuler, sindrom cauda equina, atau

gejala sumsum tulang belakang seperti defisit motorik, gangguan sensorik, dan disfungsi kandung kemih serta usus. Pasien dapat mengalami defisit neurologis secara bertahap dan kadang-kadang dengan tanda-tanda infeksi yang jelas seperti demam atau malaise. Indeks kecurigaan klinis yang tinggi adalah andalan untuk diagnosis TB tulang belakang (Leonard, 2017). Pada Pott's Disease, yang merupakan sindrom yang paling umum pada TB spinal, tubuh vertebra akan menjadi bagian utama yang terkena. Gejala yang umum ditemukan adanya nyeri, terdapat gibus, dan adanya penekanan pada sumsum tulang belakang. Tuberkuloma ekstradural menyebabkan paraparesis nonoseus. Pada TB myelitis khususnya radiculomyelitis dapat menyebabkan paraparesis subakut, nyeri radikuler, dan inkontinensia kandung kemih (Soleiman-Meigooni, 2018).

Pada abses otak, frekuensi gejala ini adalah sekitar 4% pada pasien non-HIV, dan dapat mencapai hingga 20% pada pasien yang terinfeksi HIV. Gejala SSP progresif akut dapat terjadi seperti kejang parsial, defisit neurologis fokal, hemiparesis, kehilangan kesadaran, dan tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial, sakit kepala kronis, kelelahan, menggigil, dan penurunan berat badan. (Soleiman-Meigooni, 2018)

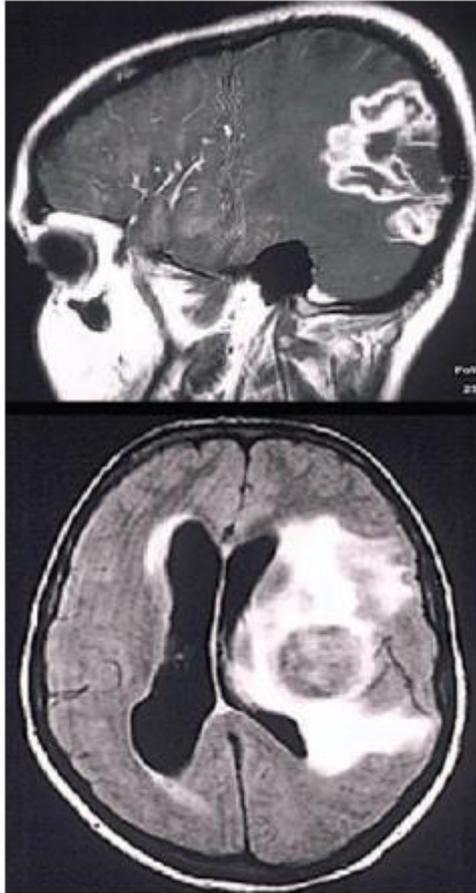
2. Pemeriksaan Radiologis

Meskipun penggunaan teknik neuroradiografi seperti *Computed Tomography* (CT) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) telah meningkatkan adanya akurasi diagnostik pada TB meningitis dan tuberkulosis secara signifikan, tidak ada serangkaian temuan radiografi yang patognomonik untuk TB SSP. Gambaran neuroradiologi yang umum diidentifikasi dari TB Meningitis termasuk peningkatan pada meningeal basal, hidrosefalus, dan infark pada parenkim otak supratentorial sumsum tulang belakang dan batang otak. Meskipun ada beberapa kekhawatiran

tentang kemampuan pencitraan radiografi untuk mengidentifikasi temuan TB meningitis pada pasien yang terinfeksi HIV, namun dilaporkan tidak ada perbedaan dalam temuan radiografi antara pasien yang terinfeksi HIV dan yang tidak terinfeksi. MRI dengan peningkatan kontras umumnya dianggap lebih unggul dibandingkan CT dalam mendeteksi TB SSP. Meskipun MRI dapat dikatakan lebih unggul daripada CT dalam mengidentifikasi kelainan pada membran mukosa dan parenkim, ketersediaannya yang terbatas di seluruh dunia dan persyaratan untuk anestesi umum pada anak-anak menunjukkan bahwa MRI mungkin memiliki dampak yang terbatas pada diagnosis TB secara global. (Rock et al., 2008)

Kriteria CT untuk diagnosis TB meningitis, penelitian oleh Kumar dkk. mengidentifikasi peningkatan meningeal basal, ventrikulomegali, tuberkulosis, dan Penyembuhan dapat dilihat sebagai tidak adanya peningkatan meningovaskular basal, meskipun beberapa pasien mungkin menunjukkan peningkatan awal dalam jumlah peningkatan meningeal basal, sementara yang lain mungkin menunjukkan peningkatan yang terus-menerus meskipun dengan terapi yang memadai. Gejala sisa akibat dari TB meningitis jangka panjang dapat mencakup kalsifikasi meningeal dan terdapat atrofi pada area fokus (Rock et al., 2008). Menurut penelitian Monica dkk., secara imaging TB meningitis tampak eksudat yang terletak pada daerah predileksi tertentu. Pada CT, dapat dijumpai peningkatan sisterna basal yang dapat muncul seperti jaring laba laba. Pachymeningitis basal pada TB meningitis sebagian besar melibatkan arteri serebral media (segmen M1), lingkaran Willis, lentikulostriat, dan arteri perforasi di talamus yang menyebabkan stroke. Infark vaskulitik biasanya bilateral dan multipel dan sebagian besar mengenai area periventrikular, inti basal, dan kapsul internal. Angiografi MRI membantu menggambarkan penyempitan

pembuluh darah di wilayah infark serebral. *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) yang secara akurat juga dapat menggambarkan vaskulitis serebral dan berbagai tahapan stroke pada TB meningitis (Gupta and Munakomi, 2023).



Gambar 1 MRI pada Tuberkuloma

Pada tuberkuloma, pada CT sangat berguna untuk menilai adanya edema otak dan risiko herniasi batang otak, dan untuk memantau respons terhadap terapi medis (Leonard, 2017). Pada MRI dapat tampak seperti massa padat, bulat dengan dinding yang tidak beraturan dan menunjukkan peningkatan cincin yang homogen setelah pemberian kontras. "*Target Sign*" adalah temuan patognomonik tuberkulosis pada CT yang terdiri dari kalsifikasi sentral dan area yang mengalami

peningkatan cincin di sekelilingnya setelah injeksi kontras intravena. Temuan MRI otak pada tuberkuloma adalah hipointens atau isointens pada tuberkuloma dengan nekrosis kaseosa (Soleiman-Meigooni, 2018). Radiografi tuberkuloma sangat bergantung pada apakah lesi tersebut tidak berkapsul, atau berkapsul dengan pusat yang padat, atau berkapsul dengan pusat cair dengan tingkat edema yang mengelilingi tuberkuloma diperkirakan berbanding terbalik dengan usia lesi. Setelah didiagnosis, respons radiografi tuberkulosis terhadap terapi umumnya dapat dinilai dalam waktu 4 hingga 6 minggu. Sementara tuberkuloma baru atau pembesaran dapat terjadi pada beberapa pasien meskipun adanya terapi antituberkulosis yang memadai, aktivasi tuberkulosis umumnya dapat dinilai dengan peningkatan kontras pada pemeriksaan CT atau MRI lanjutan. Perubahan radiografi akhir pada tuberkulosis dapat dijumpai kalsifikasi, atrofi lokal, atau tidak ada kelainan radiologis yang residual (Rock et al., 2008).



Gambar 2 MRI pada TB Myelitis

3. Lumbal Pungsi dan Kultur Cairan Serebrospinal (CSF)

Terdapat 2 pemeriksaan dalam kultur CSF, sitologi dan mikrobiologi. Pada pemeriksaan sitologi dari pasien dengan tuberkulosis CNS menunjukkan pleositosis limfositik moderat, kadar protein yang cukup tinggi, dan hipoglikoraks (glukosa rendah) Satu rangkaian kasus tuberkulosis SSP pada orang dewasa yang tidak terinfeksi HIV di Turki menemukan dominasi limfosit CSF pada 85%, dominasi neutrofil pada 15%, kadar protein yang tinggi pada 77%, hipoglikorea pada 67,2%, dan tekanan pembukaan yang meningkat pada 54% pasien. Hasil serupa di antara serangkaian kasus pediatrik juga dicatat, dan koinfeksi dengan HIV tampaknya tidak mengubah hasil CSF. Meskipun hipoglikoragia umum terjadi pada meningitis bakterial dan TB meningitis, kehadirannya dapat memberikan hasil yang membedakan etiologi ini dari sebagian besar penyebab meningoensefalitis lainnya, terutama ketika mempertimbangkan inisiasi antibiotik empiris. Neutrofil mendominasi dalam beberapa kasus yang mewakili tahap awal infeksi, selama beberapa hari hingga beberapa minggu yang akan berubah menjadi gambaran limfositik yang dominan. Terdapat reaksi “paradoksikal” yang disebabkan adanya reaksi hipersensitivitas yang terkait dengan pelepasan protein tuberkular selama terapi antituberculosis (Rock et al., 2008). Pada pemeriksaan mikrobiologi *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri aerobik, berbentuk batang, dan bebas spora dengan kekebalan alami terhadap alkohol dan tahan asam. Waktu pembelahan bakteri ini lebih lama dari kebanyakan bakteri. Lebih dari 200 spesies mikroorganisme ini telah diidentifikasi, dan kebanyakan adalah saprofit. Teknik Ziehl-Neelsen digunakan secara luas untuk identifikasi organisme yang tahan asam.

Untuk mengidentifikasi bakteri tahan asam dalam CSF pewarnaan lain seperti Kinyoun, atau auramin-rhodamin

yang juga diperkirakan dapat mendeteksi sekitar 100 bakteri tahan asam /ml CSF. Sensitivitas pewarnaan basil tahan asam pada CSF di laboratorium tertentu sangat bervariasi. Pada tahun 1979, Kennedy dan Fallons menunjukkan bahwa pewarnaan beberapa sampel CSF meningkatkan sensitivitas hingga 86%. Beberapa kasus juga menetapkan sensitivitas kultur CSF dari 25 hingga 70%. Sampel dari CSF sisterna dan ventrikel tampaknya memiliki sensitivitas kultur yang lebih tinggi daripada sampel CSF konvensional (lumbal pungsi). Sebuah studi baru-baru ini menetapkan bahwa volume CSF dan durasi evaluasi mikroskopis secara independen terkait dengan konfirmasi bakteriologis tuberkulosis SSP, menunjukkan bahwa minimal 6 ml cairan CSF harus diperiksa secara mikroskopis untuk jangka waktu 30 menit (Rock et al., 2008).

Pada pemeriksaan lumbal pungsi dan kultur cairan serebrospinal (CSF) pada TB meningitis ditemukan adanya cairan jernih atau bening, dan terdapat gumpalan halus seperti jaring laba laba yang terbentuk dibagian atas. Ditemukan juga adanya pleositosis mononuklear disertai dengan protein tinggi dan konsentrasi glukosa yang rendah. Konsentrasi protein CSF berkisar antara 100-500 mg/dl pada sebagian besar pasien, <100 mg/dl pada 25%, dan >500 mg/dl pada sekitar 10% kasus yang dilaporkan. Konsentrasi protein yang sangat tinggi dengan kisaran 2-6 g/dl, terdapat adanya indikasi penyumbatan subaraknoid serta memiliki prognosis yang buruk. Konsentrasi glukosa CSF ditemukan abnormal rendah, <45 mg/dl pada 80% kasus TB meningitis (Leonard, 2017).

CSF pada pasien dengan mielititis tuberkulosis secara khas menunjukkan peningkatan kadar protein yang mengindikasikan adanya keterlibatan TB pada tuberkulosis. Pemeriksaan CSF GeneXpert MTB/RIF positif pada 3 kasus dan untuk mengkonfirmasi bakteriologis tuberkulosis ekstra

paru seringkali sulit karena sifat penyakit yang bersifat paucibacillary. Oleh karena itu, karena tidak adanya diagnosis bakteriologis pada semua kasus, harus mengandalkan penunjang lain seperti gambaran klinis, neuroimaging, dan laboratorium lainnya untuk membuat diagnosis mielitis tuberculosis (Khan et al., 2022).

4. Histopatologi

Pada TB meningitis ditemukan adanya eksudat yang kental bersifat granulomatosa, dengan makrofag epiteloid, Langerhans Giant Cell, limfosit, dan sel plasma, serta fibroblas. Pada pemeriksaan laboratorium dapat menunjukkan anemia, limfositosis, dan hiponatremia. Tes tuberkulin yang positif berguna sebagai bukti pendukung, terutama pada anak-anak. Namun, hasil negatif tidak dapat mengecualikan diagnosis. Pemeriksaan fundus bermanfaat karena dapat menunjukkan papil edema dan tuberkel koroid untuk mengarah ke gejala opticochiasmatic arachnoiditis (Gupta and Munakomi, 2023). Pada Tuberkuloma dijumpai adanya granuloma epiteloid yang dikemas lebih besar dengan pleositosis serupa yang tersusun berlapis-lapis, namun memiliki pusat kaseosa nekrotik, yang tidak mengandung nanah (Gupta and Munakomi, 2023)

Pada TB abses otak, dijumpai dinding tebal dengan inti nanah cair yang mengandung basil MTB yang masih hidup (Gupta and Munakomi, 2023). Hal ini menunjukkan bahwa reaksi inflamasi pada dinding abses sebagian besar merupakan jaringan granulasi vaskular yang mengandung sel-sel inflamasi akut dan kronis dan basil pada nanah atau dinding abses (Rock et al., 2008).

5. *Adenosine de Aminase* (ADA) CSF Test

Memiliki sensitivitas yang tinggi dalam mendiagnosis TB-SSP, tetapi spesifisitasnya rendah karena beberapa penyakit seperti malaria, limfoma, brucellosis, dan meningitis bakterialis, dapat menghasilkan positif palsu (false positive).

Meskipun beberapa penelitian menyingkirkan peran ADA dalam mendiagnosis TB meningitis, laporan lain mengatakan bahwa tes ini memiliki sensitivitas antara 44%-100% dan spesifisitas 100% dalam mendiagnosis TB Meningitis (Soleiman-Meigooni, 2018).

6. Deteksi antibodi pada CSF

Salah satu tes cepat dalam mendiagnosis TB meningitis, tetapi tidak dapat mendiagnosis infeksi akut dari infeksi lama. Sensitivitas dan spesifisitas metode ini dengan *Enzyme-Linked Immuno Assay* (ELISA) juga ditemukan relatif rendah, dengan masing-masing sebesar 52-93% dan 58-100%. Uji *Enzyme-Linked Immuno Spot* (ELISPOT) pada CSF juga memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, sekitar 84% dan 92% (Soleiman-Meigooni, 2018).

7. *Tuberculin Skin Test* (TST)

Dijumpai positif pada 10-50% pasien dengan TB-SSP, tetapi hasil positif akan lebih jelas setelah pengobatan dimulai. Tes ini dapat dipengaruhi oleh faktor usia, riwayat vaksinasi BCG, malnutrisi, koinfeksi HIV. Oleh karena itu, tes ini memiliki nilai yang terbatas dalam mendiagnosis TB-SSP (Soleiman-Meigooni, 2018).

8. Tes Molekuler

Berdasarkan meta-analisis yang didapati dari jurnal ini amplifikasi asam nukleat yang tersedia memiliki sensitivitas 56% dan spesifisitas 98% dalam mendiagnosis TB meningitis (Soleiman-Meigooni, 2018).

2.3 Komplikasi

TB-SSP dapat berakibat fatal atau menyebabkan komplikasi yang parah. Komplikasi awal adalah:

- Akibat dari pachymeningitis yang menyebabkan hidrosefalus dan kelumpuhan saraf kranial multipel, termasuk tuli

- Arachnoiditis optikokiasmatik yang mengakibatkan kehilangan penglihatan yang bisa bersifat permanen karena adanya kompresi kiasma optik oleh ventrikel ketiga tuberkulosis yang kental.
- Abses dan diabetes insipidus atau sindrom sekresi hormon antidiuretik yang tidak tepat.
- Myelitis mempersulit TB meningitis pada 10% kasus dan merupakan prediktor independen terhadap hasil yang buruk. Pada mielitis transversal dapat bermanifestasi sebagai paraparesis atau quadriparesis, gejala sensorik, dan retensi urin pada ekstremitas bawah
- Dari 10 hingga 30% pasien TB Meningitis mengalami defisit neurologis sisa jangka panjang, defisit neurologis yang menetap, defisit neurologis fokal
 - Stroke
 - Hemiplegia akibat arteritis
 - Edema cerebral
 - Ketidakmampuan belajar
 - Demensia
- Sindrom endokrin akibat keterlibatan hipotalamus dan hipofisis
- Gangguan gaya berjalan akibat arachnoiditis tulang belakang
- Hiponatremia akibat sindrom sekresi hormon antidiuretik yang tidak tepat terlihat pada 40 hingga 50% pasien TB meningitis.
- Tuberkuloma dapat terjadi secara independen dari TB meningitis dan belum terbukti terpengaruh oleh pengobatan steroid tambahan.
- Vaskulitis dan stroke terjadi pada 15-57% pasien TB meningitis, bergantung pada modalitas diagnostik mana yang digunakan dalam diagnosis. Dengan MRI secara diagnostik lebih unggul dalam diagnosis dibandingkan CT.

- Kejang, umumnya fokal, diakibatkan oleh hiponatremia, infark, dan iritasi meningeal. (Slane VH and Unakal CG, 2022).

2.4 Prognosis

Perbaikan awal gejala klinis mungkin cukup lambat bahkan memburuk meskipun sudah diberikan antituberkulosis terapi. Perkembangan tuberkuloma baru saat menerima terapi antituberkulosis untuk TB meningitis juga telah berulang kali dilaporkan dalam rangkaian kasus dan laporan kasus dengan asumsi bahwa level kepastian diagnostiknya tinggi, perkembangan seperti itu tidak memerlukan adanya perubahan strategi pengobatan dalam banyak kasus, dengan kemungkinan pengecualian adanya penggunaan steroid jangka panjang dalam rejimen, yang setidaknya secara anekdot dapat mengurangi hal-hal yang tidak diinginkan dari gejala sisa ini. Karena perkembangan gejala sisa seperti hidrosefalus juga dapat tertunda, pemantauan ketat harus untuk terapi anti tuberkulosis. Mengikuti perkembangan CT scan pada 1 minggu dan 1 bulan setelah CT awal, sangat penting dalam pengambilan emuan diagnostik dan gejala sisa yang dapat memburuk pada anak-anak dengan tuberkulosis SSP. Tingkat kematian yang terkait dengan TB meningitis yang telah diobati adalah 20-50% dalam beberapa kasus. Dalam kasus besar dari Mesir, 1.430 pasien TB meningitis dievaluasi dari tahun 1976 hingga 1996, dengan angka kematian adalah 57%. Dari kasus ini, para peneliti mengamati bahwa pada tahap awal penyakit menjadi indikator prognosis utama kematian. Di antara mereka yang berhasil sembuh dari TB meningitis, beberapa bentuk penyakit neurologis mengalami penurunan nilai menimpa sekitar 20-30%. Gangguan ini dimulai dari kelumpuhan saraf kranial, oftalmoplegia, kejang, gangguan kejiwaan, dan ataksia hingga hemiparesis, kebutaan, tuli, dan keterbelakangan mental. Hasil neurologis yang buruk juga dapat diprediksi berdasarkan presentasi stadium penyakit (Rock et al., 2008).

BAB III

PENGobatan TB MENINGITIS

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tuberkulosis tahun 2020, pengobatan TB sistem saraf pusat, utamanya meningitis TB dilakukan dengan menggunakan paduan obat TB paru dengan durasi pemberian minimal 12 bulan. Isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid merupakan regimen utama yang berperan dalam pengobatan meningitis TB. Isoniazid dan pirazinamid memiliki berat molekul yang lebih rendah dan terikat lemah dengan protein plasma, sehingga dapat lebih mudah menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier*). Rifampisin memiliki kemampuan yang lebih rendah dalam menembus sawar darah otak, dengan hanya sekitar 30% konsentrasi obat di plasma masuk ke dalam cairan serebrospinal. Namun, tingginya mortalitas pada pasien meningitis TB dengan resistensi rifampisin menunjukkan peran utama obat ini pada pengobatan meningitis TB. Paduan obat TB untuk meningitis TB mencakup 2 bulan fase intensif dengan rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan ethambutol, dilanjutkan minimal 10 bulan fase lanjutan pemberian rifampisin dan isoniazid (Kemenkes RI, 2020; Thwaites *et al.*, 2009).

Pasien TB dapat menyelesaikan pengobatannya tanpa mengalami efek samping yang bermakna tetapi pada beberapa kasus terdapat efek samping signifikan yang dialami pasien dan dapat mengganggu pekerjaannya sehari-hari, salah satu yang sering terjadi adalah neuropati perifer. Efek samping dari OAT diklasifikasikan menjadi efek samping mayor dan minor. Jika terjadi gejala minor sebaiknya tetap melanjutkan pengobatan dan diberikan terapi simptomatik, tetapi pada pasien yang mengalami efek mayor sebaiknya hentikan paduan OAT dan OAT penyebab. (PNPK Tata Laksana Tuberkulosis, 2020)

Pada efek samping berat yang disebabkan oleh isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid berupa ruam kulit dengan ataupun tanpa gatal dan ikterik tanpa mengalami penyakit hepar sebelumnya,

pengobatan yang diberikan berupa hentikan semua OAT yang diberikan. Untuk efek samping yang disebabkan oleh etambutol berupa gangguan penglihatan dan syok, purpura, gagal ginjal akut yang disebabkan oleh rifampisin, maka terapi yang diberikan adalah hentikan penggunaan etambutol dan rifampisin tersebut. (PNPK Tata Laksana Tuberkulosis, 2020)

Efek samping yang terjadi tidak hanya berupa gejala berat melainkan juga gejala ringan. Anoreksia, mual dan nyeri perut merupakan gejala ringan yang disebabkan oleh pirazinamid, rifampisin dan isoniazid, sedangkan nyeri sendi, rasa terbakar, kebas, atau kesemutan pada tangan dan kaki serta rasa mengantuk merupakan efek samping ringan yang disebabkan oleh isoniazid, lalu pada rifampisin efek samping ringan yang terjadi adalah air kemih berwarna kemerahan. (PNPK Tata Laksana Tuberkulosis, 2020)

Efek samping tersebut dapat ditangani sesuai dengan gejala yang dirasakan, untuk anoreksia, mual dan nyeri perut dapat diberikan obat dengan bantuan makanan atau menelan OAT sebelum tidur dan disarankan untuk menelan pil secara lambat dengan sedikit air, bila gejala memburuk, muntah berkelanjutan, adanya tanda perdarahan harus dirujuk ke dokter ahli segera. Lalu, jika pasien dengan efek samping nyeri sendi dapat diberikan aspirin atau NSAID, dapat juga diberikan paracetamol. Rasa terbakar, kebas, kesemutan pada tangan dan kaki, terapi yang diberikan berupa piridoksin 50-75 mg/hari. Sama halnya dengan efek samping mual, pada pasien yang mengeluhkan mengantuk setelah mengonsumsi OAT, obat dapat diberikan sebelum tidur. Efek samping berupa air kemih yang kemerahan dapat diedukasi kepada pasien bahwasanya hal ini merupakan hal yang normal dan wajar dan sebaiknya diedukasi sebelum pasien meminum OAT tersebut. (PNPK Tata Laksana Tuberkulosis, 2020)

Morbiditas dan mortalitas meningitis TB utamanya diperantarai disregulasi respon imun. Kortikosteroid merupakan salah satu obat yang menargetkan respon imun penderita dan dianjurkan pada setiap pasien TB meningitis (Cherian *et al.*, 2021).

Meta analisis pada tahun 2016 dari 9 uji klinis menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid menurunkan mortalitas meningitis TB hingga 25% pada *follow-up* bulan ke-18 (Prasad *et al.*, 2016). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat efektivitas kelompok deksametason lebih baik dibandingkan kelompok obat antituberkulosis konvensional dan kelompok plasebo (Wang *et al.*, 2022). Terapi kortikosteroid dapat menurunkan inflamasi dengan menekan produksi sitokin proinflamasi, mengurangi permeabilitas sawar darah otak, serta mengaktivasi sitokin antiinflamasi (Gundamraj & Hasbun, 2020). Pemberian kortikosteroid pada meningitis TB dapat menggunakan deksametason dengan dosis awal 0,3-0,4 mg/kgBB/hari dan dilakukan *tapering-off* hingga 6-8 minggu. (PERDOSSI, 2019).

Banyak ahli percaya bahwa kombinasi deksametason dan pengobatan antituberkulosis konvensional dapat memaksimalkan kehidupan dan kesehatan pasien dengan TB Meningitis (Grennan *et al.*, 2019). Studi klinis sebelumnya dengan jelas menunjukkan tiga aspek keberhasilan pengobatan Meningitis TB yaitu: (1) terapi antimikroba yang efektif, (2) kontrol respons inflamasi pada *host*, dan (3) intervensi suportif untuk mengurangi peningkatan tekanan intrakranial. Artinya pengobatan antituberkulosis yang efektif pada fase akut TB meningitis dan perbaikan kondisi kritis sesegera mungkin merupakan kunci untuk meningkatkan angka kelangsungan hidup pasien TB meningitis dan mengurangi gejala-gejala di dalamnya. Efek klinis deksametason yang dikombinasikan dengan obat antituberkulosis relatif baik (Wang *et al.*, 2022).

Tetapi beberapa pasien merasa sulit menggunakan steroid karena efek sampingnya. Efek samping paling umum terjadi pada steroid oral ataupun intravena. Tetapi jika steroid lokal yang diserap secara sistemik cukup banyak, akan menimbulkan efek samping juga. Efek samping tersebut meliputi (Grennan *et al.*, 2019):

- Infeksi

Steroid efektif dalam mengobati penyakit autoimun karena mengurangi kemampuan fungsi sistem kekebalan (imunosupresi).

Pasien yang memakai steroid tidak hanya lebih rentan terhadap infeksi namun lebih mungkin mengalami infeksi yang parah atau tidak biasa. Pasien-pasien ini harus menyadari peningkatan risiko infeksi mereka, dan dokter mereka mungkin merekomendasikan obat anti-infeksi tambahan (Grennan *et al.*, 2019).

- Krisis adrenal

Kortisol diproduksi di kelenjar ginjal kepala. Ini memiliki banyak efek ke seluruh tubuh, termasuk mengatur tekanan darah. Karena steroid sangat mirip dengan kortisol, penggunaan steroid sistemik dalam dosis tinggi dalam waktu lama dapat menyebabkan kelenjar adrenal berhenti memproduksi kortisol. Jika steroid sistemik dihentikan secara tiba-tiba, penekanan adrenal dan kekurangan steroid dapat menyebabkan berbagai gejala, seperti tekanan darah rendah yang berbahaya (Grennan *et al.*, 2019).

Reaksi yang paradoks terjadi ketika tanda dan gejala tuberkulosis yang memburuk terjadi meskipun telah dilakukan kemoterapi anti tuberkulosis yang efektif. Reaksi ini umumnya dianggap sebagai respons inflamasi yang berlebihan terhadap bakteri yang mati atau sekarat; patogenesisnya masih kurang dipahami. Dalam sebuah penelitian terhadap pasien meningitis tuberkulosis di India (usia rata-rata 30 tahun), (31%) dari 141 pasien mengalami reaksi paradoks. Reaksi ini biasanya terjadi setelah 2-4 bulan kemoterapi antituberkulosis. Reaksi paradoks berkontribusi terhadap penyakit kritis pasien dengan meningitis tuberkulosis, dengan gambaran klinis termasuk sakit kepala, perubahan penglihatan, dan kejang. Temuan neuroimaging termasuk peningkatan eksudat basal, baru atau memburuknya tuberculomas, dan optochiasmatic atau arachnoiditis tulang belakang. Perubahan paradoks mungkin menyebabkan efek massa dan menghambat CSF, meningkatkan tekanan intrakranial. Penyakit tulang belakang klinis sering terjadi dan mungkin terabaikan dan sering kali baru diketahui setelah memulai kemoterapi antituberkulosis. Konsentrasi protein CSF yang tinggi menunjukkan kemungkinan lebih besar terjadinya penyakit ini.

Penyakit lumbosakral adalah penyakit yang paling umum,⁴⁰ dan retensi urin sering kali merupakan gejala pertama yang muncul (Donovan *et al.*, 2019).

Periode kritis pada kasus seperti ini diobati dengan deksametason intravena, yang kemudian diubah menjadi prednisolon oral dan dilanjutkan selama total jangka waktu 4 bulan dengan pengurangan bertahap. ATT dilanjutkan selama total 13 bulan. Dia telah menjalani tindak lanjut di rumah sakit kami. Steroid dan ATT telah dihentikan selama 1 tahun, dan hingga saat ini penyakitnya tidak kambuh lagi. Kualitas hidupnya buruk sejak diagnosis TBM. Kebutaan, defisit kognitif, inkontinensia kandung kemih dan usus disertai kelemahan motorik tetap ada. Dia berada di bawah perawatan neurorehabilitasi (Sindgikar *et al.*, 2021).

Disregulasi respon imun yang terjadi pada meningitis TB merupakan salah satu target dalam terapi meningitis TB. Hal ini dilakukan dengan cara modulasi sitokin yang berperan dalam disregulasi tersebut. Selain kortikosteroid, terapi adjuvan lainnya, aspirin juga diuji dalam mengatasi inflamasi sekaligus efek antitrombotik dan antiiskemik pada meningitis TB. Aspirin menunjukkan penurunan mortalitas dalam 3 bulan pada pasien meningitis TB. Aspirin juga menurunkan kejadian infark dan kematian dalam 60 hari pada penelitian lainnya. Obat-obat lainnya yang dapat digunakan dalam modulasi respon imun pada pasien meningitis TB, antara lain thalidomide, antibodi anti-TNF \square (infliximab), serta inhibitor reseptor TNF- α (etanercept) (van Toorn *et al.*, 2021).

Sejak pengembangan terapi antituberkulosis yang efektif, peran pembedahan sebagian besar berkisar pada penanganan komplikasi serius hidrosefalus, mengurangi efek massa tuberkuloma, dan mengeringkan abses otak. Meskipun etiologinya belum diketahui secara pasti, hidrosefalus diduga merupakan akibat dari meningitis basal dimana aliran CSF terhambat dari tempat keluarnya di ventrikel keempat ke tempat penyerapannya di vili arachnoid atau mungkin kerusakannya. dari vili arachnoid itu sendiri. Hidrosefalus

merupakan komplikasi tuberkulosis SSP yang sangat umum dan dapat diobati dengan diuretik, agen osmotik, pungsi lumbal serial, drainase ventrikel eksternal, atau pirau ventrikuloperitoneal (VPS). Penilaian hidrocefalus jauh lebih sulit pada anak kecil dibandingkan pada remaja dan orang dewasa. Pencitraan dan pemantauan tekanan intrakranial seringkali penting untuk mengevaluasi hidrocefalus. Metode yang paling efektif untuk mengobati hidrocefalus terkait TBM belum diteliti secara spesifik hingga saat ini. Untuk individu dengan hidrocefalus komunikasi, penambahan acetazolamide dan furosemide pada terapi antituberkulosis standar lebih baik dibandingkan antibiotik saja. Bagi penderita hidrocefalus nonkomunikasi, diperlukan drainase eksternal dan/atau VPS (Rock *et al.*, 2008).

Peran VPS dan waktu penggunaannya pada anak-anak masih kontroversial. Beberapa kelompok telah menganjurkan dilakukannya VPS pada awal perjalanan klinis hidrocefalus, terutama pada kasus derajat ringan hingga sedang (derajat I/II/III menurut sistem penilaian bedah saraf dan melakukan uji coba drainase eksternal pada kasus tingkat sangat buruk (kasus tingkat IV), sedangkan yang lain mendukung VPS hanya untuk mereka yang menderita hidrocefalus nonkomunikasi atau mereka yang gagal dalam terapi antibiotik dengan hidrocefalus komunikasi. Ketika peran VPS diperiksa untuk hidrocefalus terkait TBM, tingkat keberhasilan berkisar antara 40 hingga 50%, dan VPS memiliki tingkat komplikasi sekitar 30%. Mengingat dampak buruk bagi orang yang koinfeksi HIV, beberapa orang mempertanyakan kegunaan VPS pada populasi ini dan malah menganjurkan uji coba drainase eksternal sebelum melakukan intervensi lebih lanjut. Baru-baru ini, terdapat data yang menggembirakan mengenai keamanan dan kemanjuran neuroendoskopi dalam meredakan hidrocefalus pada orang dewasa dan bayi, yang mungkin menghilangkan kebutuhan akan VPS (Rock *et al.*, 2008).

Peran pembedahan untuk tuberkuloma sebagian besar telah dikalahkan oleh penggunaan terapi antituberkulosis konvensional

dan kortikosteroid dan hanya digunakan jika pengobatan gagal atau ketika diagnosis diragukan. Pilihan pengobatan yang tepat untuk abses tuberkulosis termasuk tusukan sederhana, drainase terus menerus, drainase fraksional, aspirasi berulang melalui lubang duri, aspirasi stereotactic, dan eksisi total abses (Rock *et al.*, 2008).

Perdebatan seputar kemanjuran vaksin bacillus Calmette Guerin (BCG) telah berlangsung sejak pertama kali dikembangkan oleh Albert Calmette dan Camille Guerin pada tahun 1921. Saat ini, vaksinasi BCG mencakup 85% bayi baru lahir, dan diperkirakan hampir 100 bayi baru lahir. juta anak menerima vaksinasi BCG setiap tahunnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa BCG melindungi terhadap TBM dan kemanjurannya sekitar 75 hingga 85%. Vaksinasi BCG melindungi terhadap TBM. Kemanjuran BCG tampaknya bertahan hingga 10 tahun setelah vaksinasi bayi. Analisis biaya-manfaat baru-baru ini memperkirakan bahwa satu kasus TBM akan dapat dicegah dengan setiap 3,435 vaksinasi BCG yang diberikan kepada bayi dan dianggap sangat hemat biaya. Manfaat ini diperkirakan merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara, dimana risiko tuberkulosis dan penggunaan vaksinasi BCG adalah yang tertinggi. Namun, beberapa penelitian lain telah menimbulkan kekhawatiran bahwa status gizi mungkin mengacaukan hasil yang bermanfaat ini bahwa vaksinasi BCG hanya menunda timbulnya TBM. Penghentian program vaksinasi BCG tidak berdampak pada angka TBM dan bahwa vaksinasi anak-anak mempunyai dampak yang kecil terhadap gambaran klinis TBM di antara anak-anak yang pada akhirnya mengembangkan TBM. Poin terakhir ini baru-baru ini dibahas dalam uji coba prospektif yang dilakukan oleh Kumar dkk., yang menunjukkan bahwa anak-anak yang menerima vaksinasi BCG dan mengembangkan TBM memiliki perjalanan klinis yang lebih ringan dan hasil jangka pendek yang lebih baik dibandingkan anak-anak yang tidak menerima vaksinasi, yang menurut para penulis adalah disebabkan oleh respons imunologis yang lebih baik yang disebabkan oleh vaksinasi BCG (Rock *et al.*, 2008).

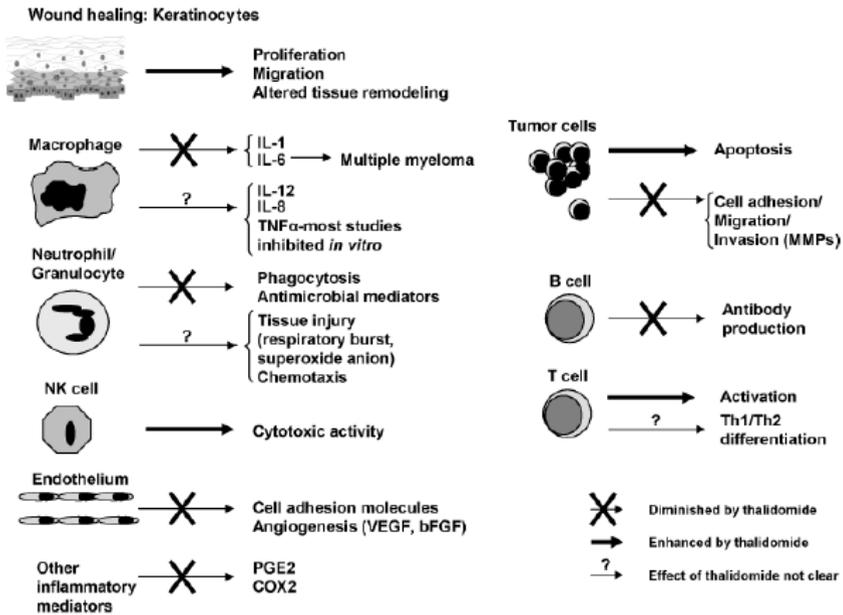
Secara keseluruhan, vaksinasi BCG nampaknya mempunyai efektivitas yang cukup untuk membenarkan program vaksinasi yang sedang berjalan di daerah dimana tuberkulosis sangat endemis, dan bahkan ketika TBM berkembang, vaksinasi BCG tampaknya mengurangi keparahan kondisi tersebut. Namun, seperti semua vaksinasi, kemanjurannya tidak 100%, dan riwayat vaksinasi BCG tidak menghilangkan kebutuhan untuk menyelidiki kemungkinan TBM dalam situasi klinis yang tepat (Rock *et al.*, 2008).

BAB IV

THALIDOMIDE

Peran thalidomide telah ditetapkan sebagai sedatif, antiemetik, dan sebagai analgetik adjuvan sejak penelitian pertama yang dilakukan pada tahun 1953 (Fabro *et al.*, 1965; Smithells, 1966). Penggunaan thalidomide dalam pengobatan TB-SSP telah disarankan setelah diketahui peran penting TNF- α dalam patogenesis bentuk TB ini. Efek imunomodulator thalidomide pertama kali ditemukan setelah terbukti menyembuhkan lesi kulit inflamasi eritema nodosum leprosum pada pasien kusta, karena penurunan kadar TNF- α dalam sirkulasi, yang dimediasi oleh thalidomide (Sampaio *et al.*, 1993).

Studi pertama yang membahas tentang penggunaan thalidomide pada TBM dilakukan pada tahun 1997 dan 1998. Eksperimen dilakukan pada model kelinci yang terinfeksi SSP *mycobacterial* akut. Inokulasi *Mycobacterium bovis* Ravenel (MbR) menginduksi leukositosis, kadar protein yang tinggi, dan pelepasan TNF- α ke dalam CSF secara intracisternal dalam waktu 1 hari. Secara histologis, pada meningitis berat tampak penebalan leptomeninges, ensefalitis vaskulitis terlihat jelas, dengan angka kematian mencapai 75% pada hari ke 8. Pada *animal experiment* yang diberi antibiotik anti-TB saja, inflamasi dan lesi pada otak tetap ada meskipun terjadi penurunan *mycobacterial*; namun didapatkan 50% kelinci dalam penelitian mati. Pengobatan thalidomide yang dikombinasikan dengan antibiotik, terbukti terjadi penurunan kadar TNF- α , leukositosis, dan patologi otak. Dengan pengobatan ini, 100% kelinci yang terinfeksi dapat bertahan hidup, hal ini menunjukkan adanya peran TNF- α dalam patogenesis TBM dan potensi penggunaan klinis thalidomide dalam kondisi ini (Moreira *et al.*, 1997; Tsenova *et al.*, 1998).



Gambar 3 Efek Thalidomide pada Sistem Kekebalan Tubuh

Regimen anti-TBM yang diajukan juga harus mempertimbangkan perbedaan kemampuan obat untuk melewati sawar darah otak (BBB). Studi farmakokinetik menunjukkan bahwa INH, PZA, ethionamide dan fluoroquinolones memiliki penetrasi CSF terbaik, sedangkan RMP, EMB dan streptomycin (SM) memiliki penetrasi CSF yang buruk (Donald, 2010). Salah satu pendekatan terapi host-directed bertujuan untuk membatasi imunopatologi yang timbul dari (TNF)- α yang meningkat melalui inhibitor TNF- α . Beberapa data sudah banyak dijelaskan mengenai peran thalidomide, *anti*-TNF- α Antibodi monoclonal (infliximab, adalimumab) dan reseptor TNF- α yang soluble (etanercept) dalam pengobatan TBM (Lee, Yim and Yoon, 2012; Molton, Huggan and Archuleta, 2015; van Toorn *et al.*, 2015, 2021; Marais *et al.*, 2021). Agen-agen ini paling sering diresepkan untuk pengobatan TB SSP paradoks yang sulit disembuhkan (*refractory paradoxical*) ketika terapi kortikosteroid gagal. Reaktivasi TB laten dan penyebarannya ke SSP merupakan risiko yang potensial. Efek anti-inflamasi dan

keamanan thalidomide dieksplorasi dalam *randomized controlled trial* (RCT) serta studi observasional (Schoeman *et al.*, 2004, 2006, 2010; van Toorn *et al.*, 2012, 2015).

Paradoxical reaction di TBM merupakan reaksi paradoks yang terjadi karena respon inflamasi berlebihan terhadap antigen *mycobacterial*. Dinding sel antigen *mycobacterial* terdapat di jaringan otak yang terkena dan memicu reaksi inflamasi yang berlebihan setelah pengobatan dengan obat anti-tuberkulosis. Cheng dan rekannya telah mencatat peningkatan jumlah limfosit darah disertai dengan peningkatan reaksi tuberkulin pada kulit selama *paradoxical reaction* yang menunjukkan bahwa respons imun ini mirip dengan sindrom pemulihan imun yang terjadi pada pasien terinfeksi HIV. Hal ini dapat disebabkan karena perubahan paradoks pada komponen seluler cairan serebrospinal (dari limfositik yang dominan menjadi polimorf), neutrofil juga berperan dalam patogenesis *paradoxical reaction* pada pasien dengan meningitis tuberkulosis (Cheng *et al.*, 2003).

Kontraindikasi

Terdapat kontraindikasi signifikan yang harus dipertimbangkan dokter sebelum meresepkan thalidomide. Secara khusus, FDA *Black Box Warning* mengaitkan adanya toksisitas pada embrio-janin terkait penggunaan obat ini (Ghobrial and Rajkumar, 2003). Jika diberikan kepada pasien hamil, thalidomide dapat menyebabkan cacat bawaan yang parah ataupun kematian. Oleh karena itu, dokter harus menghindari penggunaan thalidomide pada wanita hamil atau wanita yang mungkin hamil saat mengonsumsi obat tersebut. Sebelum memulai pengobatan dengan jumlah berapa pun obat ini, kehamilan harus disingkirkan dengan dua tes kehamilan negatif dan selanjutnya dicegah dengan dua metode kontrasepsi. Peresepan thalidomide juga harus menerima sertifikasi program THALOMID REMS melalui pendaftaran dan kepatuhan terhadap persyaratan REMS (Brandenburg *et al.*, 2017).

Riwayat atau risiko signifikan terhadap kejadian tromboemboli vena merupakan kontraindikasi lain terhadap penggunaan terapi thalidomide. Thalidomide meningkatkan risiko *deep vein thrombosis* (DVT) dan *pulmonary embolism* (PE) pada pasien yang menerima pengobatan untuk multiple myeloma. Risiko ini meningkat bila menggunakan thalidomide bersamaan dengan agen kemoterapi seperti deksametason (Attal *et al.*, 2017; Kekre and Connors, 2019). Karena efek ini, pasien yang diobati dengan terapi thalidomide juga dapat memperoleh manfaat dari pengobatan antikoagulan profilaksis atau aspirin (Storrar *et al.*, 2019). Pasien yang sebelumnya menunjukkan efek samping yang parah seperti sindrom Stevens-Johnson atau reaksi hipersensitivitas tipe 1 terhadap obat ini tidak lagi dianggap sebagai kandidat untuk terapi (Schneider and Cohen, 2017).

Efek Samping

Sebagian besar efek samping hematologi dan hepatotoksik terkait thalidomide bersifat sementara, meskipun transaminitis ditunjukkan pada 26% kasus dalam satu penelitian, hanya memerlukan penghentian sementara dalam banyak kasus. Efek samping berupa ruam pada kulit juga dijumpai, berbentuk morbilliform, makulopapular yang sering tampak mengenai batang tubuh, terjadi antara hari ke-13 dan ke-27 setelah mulai menggunakan thalidomide dan sering menyebabkan sindrom Steven Johnson. Thalidomide dapat meningkatkan risiko infark mikrovaskuler yang melibatkan arteri distal pembuluh darah otak karena peningkatan respon T helper 1. Thalidomide dosis rendah dapat digunakan dengan aman karena dosis rendah 1-2 mg/kg/hari telah terbukti memiliki sifat anti-inflamasi yang signifikan dan manfaat terapeutik. Bahkan pada penelitian RCT menunjukkan efek samping dan kematian banyak terjadi pada kelompok thalidomide dosis tinggi (24 mg/kg/hari). Thalidomide menghasilkan resolusi yang lebih cepat pada *basal meningeal enhancement* dan

tuberkuloma, baik dalam studi keamanan maupun RCT (Schoeman *et al.*, 2004).

Tabel 1 Efek Samping Thalidomide

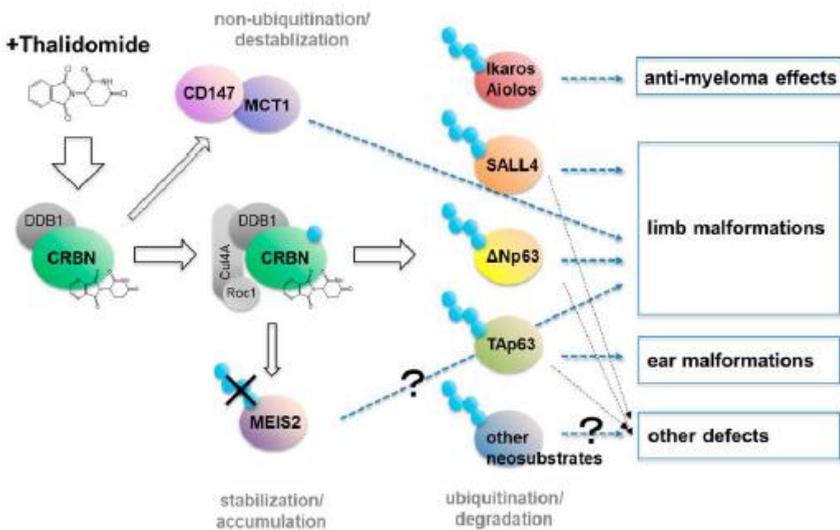
| Sistem Organ yang Terlibat | Kejadian Buruk | Perkiraan Frekuensi |
|----------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Neurologis | Neuropati perifer | Ringan: 85% Berat: 3% –5% |
| | Rasa mengantuk | Ringan: 75% Berat: 5% –10% |
| Gastrointestinal | Konstipasi | Ringan: 75% Berat: 5% –10% |
| | Xerostomia | 10% |
| Dermatologis | Ruam kulit | Ringan: 45% |
| Hematologi | Neutropenia | 15%–25% |
| Konstitusional | Kelemahan | Ringan: 60% Berat: 3% –5% |

Peripheral sensory neuropathy merupakan efek samping parah yang umum terjadi (Tseng *et al.*, 1996; Yang, Kim and Antaya, 2015). Gejala klasik yang muncul akibat *Thalidomide-induced* adalah parestesia sensorik akral bilateral, tetapi gejala atipikal seperti kelemahan otot proksimal juga dijumpai (Cavaletti *et al.*, 2004; Fleming *et al.*, 2005). Gejala neuropatik subjektif ditemukan pada awal penggunaan thalidomide dosis rendah tanpa adanya perubahan potensial aksi saraf sensorik sural pada tes elektrofisiologisnya dan biasanya hilang seiring berjalannya waktu pada dosis yang sama atau pengurangan dosis (Yang, Kim and Antaya, 2015)s. Pencegahan efek samping juga perlu menjadi perhatian.

Teratogenisitas

Teratogenisitas merupakan efek samping yang paling sering dihubungkan pada penggunaan thalidomide, dengan perkiraan 10.000 bayi lahir dengan cacat anggota badan dan kelainan perkembangan internal pada tahun 1960an ketika thalidomide

tersedia secara luas dan disebut-sebut sebagai pengobatan yang aman untuk *morning sickness* (Uhl *et al.*, 2006). Thalidomide juga dapat menyebabkan aborsi spontan. Tinjauan terhadap program pencatatan thalidomide pada tahun 2006 menemukan bahwa dari 6.000 wanita yang melahirkan, 69 orang mempunyai hasil tes kehamilan *false positive* dan 3 orang mempunyai hasil tes kehamilan yang *true positive*. Risiko tertinggi kejadian cacat lahir terjadi ketika thalidomide dikonsumsi dalam satu setengah bulan pertama kehamilan (Tseng *et al.*, 1996), namun kejadian juga ditemukan adanya paparan thalidomide pada trimester pertama. Mekanisme embriopati thalidomide; yaitu, thalidomide berikatan dengan satu-satunya targetnya, CRBN, mengakibatkan akumulasi MEIS2, destabilisasi CD147/MCT, dan kerusakan neosubstrat seperti SALL4, Δ Np63, TAp63 (**Gambar 9**) (Asatsuma-Okumura, Ito and Handa, 2020). Δ Np63 berperan dalam perkembangan anggota tubuh dan proliferasi epidermis (Cho, Chan and Flores, 2010), sedangkan TAp63 penting dalam perkembangan jantung dan koklea serta kontrol kualitas oosit (Rouleau *et al.*, 2011). Perubahan ini berpotensi menyebabkan beragam kondisi cacat lahir.



Gambar 4 Mekanisme Teratogenitas Thalidomide

Pemantauan Penggunaan Thalidomide

Pemantauan yang tepat terhadap pasien yang mendapatkan thalidomide sangat penting untuk memastikan pengobatan yang aman, karena obat ini terkait dengan banyak efek samping dan reaksi yang berpotensi berat (Franks, Macpherson and Figg, 2004). Meskipun bioavailabilitasnya melalui penyerapan gastrointestinal, hampir semua terapi thalidomide diberikan PO dengan dosis 50-200 mg sekali sehari (Pereira *et al.*, 2015). Thalidomide diserap perlahan, dengan konsentrasi puncak terjadi dalam 2 hingga 5 jam setelah konsumsi. Karena hidrolisis spontan pada pH fisiologis, >90% thalidomide diekskresikan melalui ginjal, dengan <5% obat tidak berubah. Waktu paruh thalidomide adalah 5 sampai 7 jam, dan efek samping dapat terjadi seiring dengan peningkatan dosis dan durasi terapi (Zeldis *et al.*, 1999; Ghobrial and Rajkumar, 2003). Gejala paling umum terkait efek samping thalidomide yaitu konstipasi, rasa mengantuk, fatigue, dan neuropati (Ghobrial and Rajkumar, 2003).

Pemantauan pasien yang mendapatkan thalidomide harus kontrol kesehatan rutin ke dokter yang meresepkan. Dokter dapat memeriksa pasien melalui pemeriksaan neurologis lengkap atau studi EMG setiap enam bulan. Pemantauan laboratorium juga diperlukan untuk melihat peningkatan enzim hati dan fungsi tiroid. Pasien yang diobati dengan thalidomide dan deksametason harus diwaspadai tanda dan gejala tromboemboli dan diinstruksikan untuk segera ke fasilitas kesehatan jika mereka mengalami sesak napas, nyeri dada, atau pembengkakan lengan/ kaki. Pasien harus melaporkan segala reaksi yang tidak diinginkan kepada dokter (termasuk peningkatan rasa mengantuk, konstipasi, dll.). Terakhir, baik dokter maupun pasien harus diikutsertakan dalam program STEPS untuk memastikan pemantauan kepatuhan dan kejadian efek samping (Zeldis *et al.*, 1999; Ghobrial and Rajkumar, 2003)

Perspektif Klinis dan Keamanan Penggunaan Thalidomide pada Infeksi Tuberkulosis Sistem Saraf Pusat

Manifestasi klinis paling umum terjadi pada infeksi tuberkulosis (TB) sistem saraf pusat yaitu meningitis TB, diikuti oleh lesi massa TB (tuberculoma, abses tuberkulosis) dan TB miliar serebral. Sebagian besar gejala sisa neurologis pada infeksi tuberkulosis sistem saraf pusat disebabkan oleh respon inflamasi host yang berlebihan yang disebabkan oleh tumor faktor nekrosis alfa (TNF- α) dan interferon gamma (IFN- γ) (Toorn et al., 2020).

Sebagian besar morbiditas dan mortalitas meningitis tuberkulosis (TBM) disebabkan oleh disregulasi respon imun. Oleh karena itu, *effective host-directed therapy* (HDT) sangat penting untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan perbaikan klinis. Kortikosteroid merupakan salah satu HDT yang masih belum jelas dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Selain itu, obat ini tidak terbukti memberikan manfaat pada orang dengan koinfeksi HIV. Salah satu pendekatan terapi *host-directed* (HDT) yang menjanjikan adalah membatasi imunopatologi yang timbul dari kelebihan faktor nekrosis tumor (TNF)- α melalui TNF- α inhibitor, yaitu thalidomide (Toorn et al., 2021).

Awal tahun 1960an, thalidomide merupakan obat antiemetik poten yang banyak digunakan untuk pengobatan mual di pagi hari pada wanita hamil. Namun *the US Food and Drug Administration* mengkhawatirkan efek teratogenik yang dijumpai pada ibu hamil. Pada tahun 1990an, pengobatan thalidomide terbukti mengurangi peradangan terkait TNF- α secara signifikan. Oleh karena kemampuan thalidomide sebagai TNF- α inhibitor, mendorong evaluasi kemampuan obat dalam mengendalikan infeksi tuberkulosis pada sistem saraf pusat (Kumar et al., 2020).

Thalidomide merupakan agen anti-inflamasi dan imunomodulator yang efektif melawan peradangan terkait kanker, peradangan akut seperti sepsis dan pneumonia dan infeksi kronis yang terkait pada keadaan inflamasi. Baru-baru ini, penelitian lebih luas tentang mekanisme farmakologi thalidomide sebagai TNF- α

inhibitor dan penggunaannya pada TB, HIV, dan infeksi lainnya. Thalidomide menghambat sekresi TNF- α sel mononuklear dan makrofag dan memiliki sifat antiinflamasi yang kuat. Thalidomide digunakan sebagai imunomodulator pada terapi meningitis TB, terutama pada pasien dengan gangguan penglihatan (adanya peningkatan tekanan intrakranial yang menyebabkan terjadinya keadaan patologis hilang penglihatan termasuk atrofi optik, iskemik saraf optik, arachnoiditis optokiasmatik TB) dan *immune reconstructive inflammation syndrome* (IRIS) dengan adanya perburukan klinis, peningkatan ukuran lesi tuberkular pada *neuroimaging*. Selain itu thalidomide juga dapat mengurangi sekresi *vascular endothelial growth factor*. (Liu et al., 2020; Panda et al., 2021).

Terdapat tiga proses patologis yang menyebabkan defisit neurologis yaitu eksudat dapat menghalangi aliran CSF sehingga menyebabkan hidrosefalus; granuloma dapat menyatu membentuk tuberkuloma atau abses yang mengakibatkan tanda-tanda neurologis fokal dan vaskulitis obliteratif dapat menyebabkan sindrom infark dan stroke. Namun suatu studi menunjukkan bahwa meningitis TB anak yang mendapatkan terapi adjuvant thalidomide mengalami perbaikan yang signifikan, tidak terdapat infark baru yang terbukti dengan adanya resolusi eksudat basal pada CT-Scan (Kumar et al., 2020).

Infeksi TB sistem saraf pusat sering kali berkembang dan progresif meskipun pengobatan antituberkulosis sudah sesuai. Hal tersebut diduga berhubungan dengan terjadinya *immune reconstructive inflammation syndrome* dan dapat mengancam nyawa. Pada kondisi tersebut, adjuvant thalidomide harus dipertimbangkan penggunaannya serta difollow-up perbaikan respon klinis dan radiologis. Perbaikan respon klinis dapat berupa penglihatan yang signifikan, perbaikan paresis, penghentian kejang, peningkatan sensorium. Thalidomide dimulai secara oral pada pasien setelah rata-rata 3 bulan memulai terapi antituberkulosis dan durasi terapi thalidomide rata-rata 2,5 bulan. Suatu studi metaanalisis pada empat

penelitian dengan total pasien 88, didapatkan respons yang baik ditemukan pada 79/88 pasien (89%). Sekitar 24% pasien ditemukan menderita setidaknya satu efek samping selama penggunaan thalidomide. Kematian di antara anak-anak yang menerima thalidomide adalah 5/98 (5%). Sisa dari mereka yang selamat menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan, meskipun sebagian besar sebagian besar dari mereka memiliki gangguan motorik sisa seperti hemiparesis kelumpuhan saraf kranial, atau paraparesis (peningkatan dari awal), atau gangguan memori (Panda et al., 2021).

Suatu studi kohort observasional yang dilakukan pada 485 anak dengan infeksi TB sistem saraf pusat, 38 anak diberi terapi adjuvant thalidomide dengan 8 diantaranya juga terinfeksi HIV. Studi tersebut mengklasifikasikan TB M dengan kriteria *Modified British Medical Research Council* sebagai berikut: Pasien dengan penyakit stadium 1 memiliki skor pada GCS sebesar 15 tanpa tanda-tanda neurologis fokal; pasien dengan stadium 2 memiliki skor 11-14, atau 15 dengan tanda-tanda neurologis fokal; pasien dengan stadium 3 memiliki skor ≤ 10 . Pasien dengan lesi massa TB tanpa kelainan CSF dan tidak adanya peningkatan meningeal basal pada neuroimaging diklasifikasikan sebagai menderita TB SSP. Gejala paling umum yang muncul adalah defisit motorik fokal, diikuti kelumpuhan saraf kranial dan tanda-tanda disfungsi serebelum (Toorn et al., 2021).

Tiga dari 38 anak mengalami lesi yang besar, yang bermanifestasi sebagai epilepsi parsial kontinu (EPC), 4 anak mengalami kebutaan sekunder akibat arachnoiditis optokiasmatik, dan 2 anak mengalami paraplegia akibat lesi massa TB sumsum tulang belakang. Semua anak yang terinfeksi HIV mengalami gangguan kekebalan yang parah pada awal penyakit TBC dengan rata-rata persentase CD4 sebesar 19,6%. Waktu rata-rata dari dimulainya ART hingga berkembangnya TB-IRIS adalah 1,8 bulan. Tingkat perbaikan klinis setelah mulai menggunakan thalidomide bervariasi tergantung pada indikasi pengobatan, serta jumlah dan ukuran lesi massa TB. Perbaikan klinis biasanya mendahului

perbaikan radiologis sedangkan pembesaran abses TB yang paradoks terjadi pada beberapa anak, walaupun dengan perbaikan gejala. Dosis rata-rata thalidomide adalah 3,7 mg/kg/hari. Durasi terapi adjuvant thalidomide bervariasi sesuai dengan jenis komplikasi. Pada anak-anak yang terkena lesi massa TB, durasi pengobatan rata-rata adalah 3,9 bulan, sedangkan pada anak-anak dengan neuritis optik selama 2 bulan dan pada EPC selama 1 bulan. Tak satu pun dari anak-anak tersebut mengalami ruam, hepatitis, atau gangguan hematologi atau mengeluh kram kaki. Oleh karena itu, studi tersebut menunjukkan bahwa thalidomide aman dapat memiliki efikasi yang baik (Toorn et al., 2021)

Efek samping thalidomide yang ditemui pada dosis tinggi (24 mg/kg/hari) berupa mengantuk, ruam, hepatotoksitas, neuropati perifer dan gangguan hematologis (neutropenia atau trombositopenia). Terapi thalidomide yang berkepanjangan dapat menyebabkan neuropati aksonal sensorik, yang dapat diperburuk dengan penggunaan gabungan obat TB dan terapi antiretroviral. Pada suatu penelitian *randomized controlled trial* (RCT) pada anak yang diberikan thalidomide dosis 24mg/kg/hari harus dihentikan lebih awal karena munculnya semua efek samping dan kematian pada kelompok thalidomide (Toorn et al., 2021). Dengan mempertimbangkan efek yang bergantung pada dosis dan keamanan thalidomide memiliki perbedaan yang signifikan antara pemberian dosis tinggi dan dosis rendah. Oleh karena itu disarankan untuk memantau efek samping ini secara klinis dan biokimia bahkan ketika diberikan dengan dosis rendah (Panda et al.,2021).

Efek anti-inflamasi thalidomide dapat meningkatkan suplai darah ke otak, mencegah perkembangan infark serebral dan meningkatkan pemulihan fungsional sistem saraf. Efek terapeutik thalidomide dapat bergantung pada dosis dengan efek yang dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi TNF- α . Stimulasi sel T yang berlebihan dari dosis thalidomide yang lebih tinggi dapat berdampak buruk pada sifat anti-inflamasinya. Oleh karena itu, pemilihan dosis thalidomide sangat penting. Dalam studi laporan kasus pada pasien

dengan TBM yang merupakan komplikasi dari TB paru, mulai pengobatan standar dengan obat antituberkulosis (isoniazid, rifampisin, etionamid, dan pirazinamid setiap hari) dan kortikosteroid (deksametason). Namun, 3 bulan kemudian, MRI kepala menunjukkan beberapa lesi tuberkuloma baru, sehingga terapi spesifik obat antituberkulosis dan thalidomide dimulai. Setelah menyelesaikan 12 bulan obat antituberkulosis selama 12 bulan dengan 2 bulan thalidomide dengan dosis 200mg/hari, pasien menunjukkan hasil yang baik tanpa gejala sisa neurologis dan memiliki efikasi yang baik pada infeksi tuberkulosis sistem saraf pusat (Toorn et al., 2021; Liu et al., 2020). Studi lain juga menyebutkan bahwa TNF- α berkurang signifikan selama satu bulan pengobatan dengan thalidomide dan menunjukkan thalidomide aman serta dapat ditoleransi dengan baik terutama pada anak dengan meningitis tuberkulosis stadium 2 karena dapat mengurangi peradangan sistem saraf pusat, meningkatkan kekebalan protektif dan perbaikan respon (Schoeman et al, 2000).

Terdapat beberapa analog struktural thalidomide yang berpotensi sebagai TNF- α inhibitor selektif, yaitu *selective cytokine inhibitory drugs* (SelCIDs) and *immunomodulatory drugs* (IMiDs). IMiDs (lenalidomide, revlimid, actimid) memiliki kemampuan 2.000 hingga 50.000 kali lipat lebih kuat sebagai TNF- α inhibitor dibandingkan dengan thalidomide. IMiDs menghambat ekspresi sitokin proinflamasi lainnya (IL-6, IL-12), menginduksi ekspresi IFN- γ dan merangsang diferensiasi dan proliferasi sel T (Toorn et al., 2021). Dengan demikian, masih diperlukan evaluasi turunan baru thalidomide untuk mengetahui potensi dalam mengubah dan atau meningkatkan strategi pengobatan infeksi tuberkulosis sistem saraf pusat saat ini.

BAB V

PENDEKATAN KASUS

Berikut merupakan laporan kasus empat pasien anak-anak, tiga diantaranya dengan diagnosis abses tuberkulosis dan satu dengan diagnosis arachnoiditis basal progresif yang menyebabkan kebutaan, yang menunjukkan perbaikan klinis dan neuroradiologis yang nyata setelah penambahan thalidomide ke dalam regimen pengobatan anti tuberkulosisnya. Perjalanan klinis keempat pasien tersebut dirangkum dalam tabel dibawah ini.

Tabel 2 Gambaran Perjalanan Kasus 4 Pasien

| Gambaran Klinis | Pasien 1 | Pasien 2 | Pasien 3 | Pasien 4 |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Usia (tahun) | 5 | 6 | 4 | 1 |
| Jenis Kelamin | Laki-laki | Laki-laki | Perempuan | Perempuan |
| Penegakan diagnosis TB | Aspirasi cairan gaster: kultur TB (+) | Aspirasi cairan gaster: kultur TB (+) | Aspirasi pus dari abses serebri: tes ziehl-neelsen (+) | Pemeriksaan klinis khas meningitis tuberkulosis |
| Tipe TB sebelum muncul lesi massa tuberkulosis | Meningitis tuberkulosis | Meningitis tuberkulosis | TB paru | Meningitis tuberkulosis |
| Durasi terapi TB sebelum penggunaan thalidomide | 7 | 3 | 2 | 5 |

| Gambaran Klinis | Pasien 1 | Pasien 2 | Pasien 3 | Pasien 4 |
|--|---|--|--|-----------------------------------|
| Riwayat konsumsi prednisone oral sebelum thalidomide | Dijumpai | Dijumpai | Dijumpai | Dijumpai |
| Riwayat operasi sebelum thalidomide | Pengulangan pemasangan VP shunt bilateral | Pengulangan pemasangan VP shunt bilateral | Tidak dilakukan pemasangan VP shunt, eksisi parsial dan drainase abses | Tidak ada |
| Pemeriksaan neurologis | Koma, deserebrasi, | Koma, hemiparesis bilateral (S>D), | Normal | Paralisis flaccid lengan kanan |
| Respon klinis terhadap thalidomide | DQ: 70, fungsi motorik normal | DQ: 50, VOD: 6/24, VOS: 6/5, spastik diplegia ringan | Normal | GDD ringan, fungsi motorik normal |
| Dosis thalidomide (mg/kg/hari) dan durasi pemberian | 3.3mg/kg/hari selama 4 bulan | 4.5mg/kg/hari selama 8 bulan | 2.5 mg/kg/hari selama 3 bulan, dilanjutkan 5mg/kg/hari selama 6 bulan | 4mg/kg/hari selama 8 bulan |

| Gambaran Klinis | Pasien 1 | Pasien 2 | Pasien 3 | Pasien 4 |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Efek samping thalidomide | Tidak ada | Tidak ada | Tidak ada | Tidak ada |
| Durasi kontrol ulang | 3 tahun | 3 tahun | 6 bulan | 13 bulan |

DQ: *developmental quotient*, TB: tuberculosis, VP: *ventriculoperitoneal*

- Pasien 1

Seorang anak laki-laki berusia 5 tahun datang ke rumah sakit dengan riwayat demam sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit, tidak mampu berjalan, dan mudah mengantuk sejak 2 bulan setelah memulai pengobatan anti tuberkulosis untuk TB milier. Ibu pasien menghentikan pemberian obat TB tepat sebulan setelah pasien menunjukkan perkembangan klinis yang baik. Ditegakkan diagnosis meningitis tuberkulosis karena riwayat penyakit pasien, dengan hasil pemeriksaan neurologis adanya kekakuan leher, dan penurunan kesadaran dengan GCS 11/15. Temuan cairan serebrospinal sesuai dengan diagnosis meningitis tuberkulosis, namun pemeriksaan mikroskopis dan kultur cairan serebrospinal terbukti negatif, dan rontgen dada kini dilaporkan normal. Pemeriksaan *computed tomography* (CT) scan kranial dengan kontras menunjukkan hidrosefalus ringan dan peningkatan meningen basal. Pengobatan anti tuberkulosis dimulai kembali (rifampisin 20 mg/kg/hari, isoniazid 20 mg/kg/hari, etionamid 20 mg/kg/hari, dan pirazinamid 40 mg/kg/hari), namun karena riwayat kepatuhan yang buruk, ciprofloxacin dan amikasin juga ditambahkan ke regimen. Prednison (60 mg/kg/hari) diberikan selama bulan pertama pengobatan. Pasien merespon pengobatan dengan baik dan kembali dirujuk ke fasilitas kesehatan setempat untuk menyelesaikan pengobatan TB.

Tiga bulan kemudian, pasien mengalami kejang umum yang pertama setelah mengeluh muntah dan hoyong selama beberapa hari.

Pengobatan anti tuberkulosis diberikan di bawah pengawasan ketat di rumah sakit, namun amikasin dan ciprofloxacin dihentikan karena hasil kultur *M.tuberculosis* dari spesimen aspirasi lambung sensitif terhadap rifampisin dan isoniazid. Pada pemeriksaan fisik hanya dijumpai adanya ketidakstabilan saat berjalan dan gangguan UMN bilateral. Hasil CT scan ulang menunjukkan adanya tuberkuloma dengan kepadatan campuran dijumpai di kiasma sisternae, menjorok ke dalam ventrikel tiga dan menyebabkan hidrosefalus obstruktif. Sebuah VP shunt dimasukkan dan terjadi perbaikan klinis pada pasien. Status asetilasi Isoniazid dijumpai berada pada tingkat menengah. Pengobatan anti tuberkulosis standar kemudian dilanjutkan, dan prednison harian (60 mg/kg) diberikan kembali di rumah sakit.

Dua minggu kemudian, pasien kembali mengalami demam, muntah, lesu, dan gaya berjalan tidak stabil. Pada pemeriksaan, ditemukan tanda-tanda motoneuron atas bilateral dan ataksia tetapi tidak ada papiledema. CT scan sekarang menunjukkan bahwa hidrosefalus lebih parah dibandingkan sebelum pemasangan ventriculoperitoneal shunt dan tuberkuloma telah membesar. Shunt dieksternalisasi, dan cairan serebrospinal menunjukkan gram negatif basil tetapi budaya negatif. Sepsis shunt didiagnosis, dan sistemik antibiotik ditambahkan ke obat antituberkulosis dan prednison. Setelah 3 minggu pengobatan, jumlah limfosit dalam cairan serebrospinal turun menjadi $22 \times 10^9/L$, tetapi protein cairan serebrospinal (7,75 g/L) dan globulin (+++) tetap sangat tinggi. Revisi shunt hanya menghasilkan progresif kehilangan kesadaran dan terjadinya hemiparesis sisi kiri. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) menunjukkan sekuestrasi dan dilatasi masif pada ventrikel lateral kanan dan perkembangan tuberkuloma menjadi abses tuberkulosis multilokular. Hak yang diasingkan ventrikel lateral dilangsir, dan ini menghasilkan beberapa perbaikan klinis. Namun, episode deserebrasi dan koma yang berulang memerlukan empat revisi shunt lagi selama 2 bulan berikutnya. Di panggung ini, thalidomide (dosis 3,3 mg/kg/hari) ditambahkan ke rejimen

pengobatan. Tingkat kesadaran pasien membaik, dan dia mulai berjalan dan berbicara dalam beberapa minggu. Hemiparesis sisi kiri pulih sepenuhnya, dan tidak lebih revisi shunt diperlukan. MRI setelah sebulan terapi thalidomide menunjukkan resolusi hidrosefalus dan penurunan ukuran abses. Berat badannya meningkat, dan 4 bulan setelah terapi thalidomide dilembagakan, pasien secara neurologis normal, dengan skor Griffiths dari 70. MRI ulang hanya menunjukkan nodul kecil yang membesar di kiasmatik tangki. Tidak ada efek samping dari terapi thalidomide yang diamati.

- Pasien 2

Diagnosis klinis meningitis tuberculosis tahap 2 ditegakkan pada pasien berusia 6 tahun ini karena kondisi klinis pasien serta adanya temuan cairan serebrospinal yang mengarah kepada diagnosis tersebut. Terapi anti-tuberkulosis yang terdiri atas isoniazid, rifampisin, etionamid, dan pirazinamid, serta kortikosteroid mulai diberikan di bulan pertama pengobatan pasien. Dilakukan kultur bakteri *M. tuberculosis* dari cairan aspirasi gaster. Pasien memberikan respon yang baik terhadap terapi yang diberikan dan dirujuk ke fasilitas kesehatan TB terdekat sebagai pasien rawat jalan.

Dua bulan kemudian, pasien datang kembali dengan keluhan penurunan kesadaran sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Pada pemeriksaan fisik, dijumpai kekakuan leher dengan nilai GCS 11/15. Hasil pemeriksaan CT Scan Cranial menunjukkan adanya hidrosefalus akut dan peningkatan meningovaskular basal yang jelas. Setelah dilakukan pemasangan VP shunt, terlihat kesadaran pasien mulai pulih.

Satu bulan setelahnya, terjadi infeksi pada VP shunt akibat *S. aureus* yang menyebabkan pasien koma, opistotonus, dan peningkatan tonus bilateral. Drainase ventrikel eksternal, amikasin IV, dan reshunting akhirnya membuat kesadaran pasien mulai kembali. Namun, pasien mengalami diplegia spastik residual yang berat. Setelah 3 bulan menjalani terapi anti tuberkulosis, pasien

terlihat mengalami nistagmus, yang dinilai dengan refleks cahaya pupil yang buruk secara bilateral, serta pucat pada disk optik bilateral. Pemeriksaan oftalmologi hanya menunjukkan adanya persepsi cahaya secara bilateral. MRI kranial menunjukkan peningkatan basal yang padat dengan tampilan multistik di prepontine dan ambient sisterna, serta tuberkuloma di lobus temporal kanan.

Thalidomide ditambahkan ke regimen pengobatan dengan dosis 50 mg dua kali sehari (4,5 mg/kg BB per hari). Dalam beberapa minggu, terjadi perbaikan penglihatan yang signifikan pada pasien, dan pemeriksaan visus pasien 3 bulan kemudian menunjukkan hasil yaitu VOD 6/24 dan VOS 6/5. Tidak dijumpai nistagmus, dan refleks cahaya pupil kembali normal. Namun tetap dijumpai pucat pada disk optik bilateral. Pasien dalam kondisi sadar dan menunjukkan kemampuan bicara yang baik, meskipun saat dilakukan pemeriksaan Griffith score hasil yang didapat hanya 50. Pasien tidak dapat berjalan akibat riwayat diplegia spastik. Terapi thalidomide dilanjutkan selama 6 bulan di bawah pengawasan dokter. Selama periode ini, pasien mempertahankan respons klinis awalnya terhadap thalidomide dan pasien akhirnya dapat berjalan kembali. Tidak dijumpai adanya efek samping dari thalidomide. Saat pasien kontrol ulang 3 tahun kemudian, hanya dijumpai diplegia spastik residual yang ringan.

- Pasien 3

Pasien berusia 4 tahun dari Afrika Selatan ini mengalami kejang umum 3 bulan setelah memulai terapi anti tuberkulosis untuk TB parunya. Pada pemeriksaan neurologis, hanya dijumpai ataksia trunkal. Hasil pemeriksaan CT Scan cranial menunjukkan adanya abses yang luas pada area fossa posterior yang menyebabkan hidrosefalus. Dilakukan aspirasi pus pada abses dan dijumpai adanya banyak bakteri basil tahan asam, tetapi tidak dilakukan kultur pada spesimen. Setelah sebulan terapi anti tuberkulosis yang memadai, kortikosteroid, dan eksisi parsial serta drainase abses, dilakukan CT scan kranial ulang dengan hasil yang menunjukkan adanya

multilokulasi (septa-septa) pada area abses, sedangkan derajat hidrosefalus tetap tidak berubah.

Sebagai upaya terakhir, thalidomide (2,5 mg/kg berat badan/hari) ditambahkan ke regimen pengobatan. MRI otak yang dilakukan 3 bulan kemudian menunjukkan adanya resolusi bertahap dari abses dan hidrosefalus obstruktif. Dosis thalidomide kemudian ditingkatkan menjadi 5 mg/kg/hari karena progresivitas perbaikan hasil neuroimaging yang cukup lama. CT scan terakhir yang dilakukan setelah 3 bulan pengobatan menunjukkan regresi yang nyata dari abses tuberkulosis dan hidrosefalus. Tidak ada efek samping thalidomide yang dijumpai, dan pasien memiliki kondisi klinis yang baik saat melakukan kontrol ulang 6 bulan kemudian.

- Pasien 4

Bayi berusia 15 bulan datang dengan kondisi kejang demam yang sudah berulang sebanyak 2 kali. Dilakukan pungsi lumbal untuk menyingkirkan kemungkinan meningitis. Diagnosis klinis meningitis tuberkulosis dibuat karena temuan cairan serebrospinal yang khas, kontak tuberkulosis yang positif, dan tes Mantoux yang positif (> 15 mm). Baik kultur cairan serebrospinal maupun aspirasi cairan lambung berulang menunjukkan hasil BTA negatif. Selain itu, hasil foto thorax tidak menunjukkan adanya tuberkulosis, dan pada hasil CT scan kranial hanya dijumpai hidrosefalus gejala ringan tanpa ada gambaran khas dari meningitis tuberkulosis. Namun, karena temuan klinis yang relevan, pasien dirujuk ke fasilitas kesehatan setempat untuk pengobatan dengan diagnosis suspek meningitis tuberkulosis. Diberikan prednison sebagai terapi tambahan (4 mg/kg/hari) pada bulan pertama pengobatan.

Empat bulan kemudian, pasien datang dengan keluhan paralisis lengan kanan tipe UMN serta kelemahan otot wajah sisi kanan secara tiba-tiba. CT scan kranial menunjukkan abses multilokular besar yang memanjang dari sisterna prepontine dengan edema pada lobus frontal kiri. *Enhancement* difus dari korteks frontoparietal kiri juga dijumpai. Meskipun pasien patuh terhadap

terapi anti tuberkulosisnya, dosis OAT-KDT yang dikonsumsi terlalu rendah. Pengobatan anti tuberkulosis dimulai kembali dengan dosis harian berikut: isoniazid 20 mg/kg, rifampisin 20 mg/kg, pirazinamid 40 mg/kg, dan etionamid 20 mg/kg; prednison (4 mg/kg/hari) ditambahkan kembali dalam regimen pengobatan selama sebulan. Namun, tidak ada perbaikan klinis yang terjadi setelah 3 bulan pengobatan anti tuberkulosis yang memadai, dan pasien juga mulai mengalami kejang tonik-klonik secara teratur. CT scan kranial berulang menunjukkan kondisi abses intrakranial tidak mengalami perubahan. Oleh karena itu, Thalidomide (4 mg/kg berat badan/hari) ditambahkan ke dalam regimen pengobatan. Kemudian mulai diamati perbaikan kondisi klinis bertahap hingga akhirnya resolusi total kondisi hemiplegia dan kejang setelah 8 bulan pengobatan. Perbaikan klinis ini didukung dengan hasil CT scan kranial ulang yang menunjukkan resolusi abses dan enhancement kortikal. Tidak dijumpai ada efek samping dari thalidomide.

Selama pasien melakukan kontrol rutin, pasien tidak pernah mengalami kejang sembari rutin konsumsi natrium valproate dan menunjukkan progres yang baik. Tiga belas bulan setelah terapi anti tuberkulosis dan terapi tambahan thalidomide dihentikan, pasien menunjukkan paralisis akut tipe flaccid pada sisi tubuh kiri pasien (yang sebelumnya tidak bergejala). Hasil MRI kranial menunjukkan adanya area infark yang luas pada korteks serebri kanan pada distribusi arteri serebral medial kanan. Hasil *magnetic resonance arteriography* (MRA) menunjukkan arteri serebri media dan anterior hanya terlihat sebagian, sedangkan arteri serebri posterior tampak utuh. Tidak ada peningkatan meningovaskular basal yang terlihat setelah pemberian kontras. Pada area abses tuberkulosis yang sebelumnya sudah diobati, dijumpai kalsifikasi di bagian pinggir dan tidak terlihat ada reaksi perilesi. Pada pemeriksaan pungsi lumbal ulang dijumpai cairan serebrospinal jernih tanpa temuan sel apa pun dengan komposisi kimia yang normal. Tidak dijumpai juga bakteri tahan asam.

Diskusi Kasus:

Studi kohort tentang efikasi thalidomide dalam penanganan infeksi tuberkulosis SSP sampai sekarang hanya terbatas pada meningitis tuberkulosis akut. Thalidomide dapat ditoleransi dengan baik dalam studi awal mengenai perannya sebagai terapi tambahan pada anak-anak dengan meningitis tuberkulosis tahap 2 yang menerima terapi anti tuberkulosis standar serta prednison oral. Thalidomide diberikan dengan tiga dosis berbeda: 6, 12, dan 24 mg/kg/hari pada bulan pertama pengobatan. Hasil klinis dan pencitraan neurologis menunjukkan perkembangan signifikan tiap kali pasien kontrol. Uji RCT-*double blind* mengenai efikasi thalidomide dengan dosis 24 mg/kg/hari sebagai terapi tambahan pada meningitis tuberkulosis anak tahap 2 dan 3 dihentikan sebelum waktu yang ditentukan karena ditakutkan adanya kemungkinan muncul efek samping yang buruk. Meskipun dalam jumlah kecil, resolusi kasus tuberkuloma tampaknya meningkat di kelompok thalidomide, dan tidak ada kasus tuberkuloma baru yang muncul selama pengobatan pasien dalam penelitian ini.

Beberapa laporan kasus melaporkan keberhasilan penggunaan thalidomide sebagai terapi adjuvan pada lesi massa tuberkulosis yang refrakter hingga terapi selesai. Sebelumnya, telah dilaporkan kasus pasien dengan abses yang masif pada area fossa posterior yang muncul saat pasien sedang menjalani terapi anti-tuberkulosis untuk TB parunya. Akibat posisi abses yang sangat dekat dengan batang otak, pasien tidak dapat menjalani prosedur eksisi penuh. Perburukan klinis dijumpai meskipun pasien menerima pengobatan anti tuberkulosis dan kortikosteroid, serta drainase abses berulang. Penambahan thalidomide sebagai terapi adjuvan menghasilkan perbaikan klinis yang sangat baik, proses pemulihan yang stabil, serta resolusi abses pada MRI. Hasil yang mengejutkan juga dijumpai pada 2 pasien dewasa yang mengalami lesi massa tuberkulosis basal yang respon terhadap thalidomide saat sedang menjalani pengobatan meningitis tuberkulosis. Serupa dengan kasus kedua yang sudah dipaparkan sebelumnya, salah satu dari pasien

tersebut mengalami penyempitan lapang pandang akibat abses tuberkulosis multipel basal yang meluas selama menjalani pengobatan anti tuberkulosis dan kortikosteroid selama 8 bulan. Penambahan thalidomide dalam regimen pengobatannya diasosiasikan dengan resolusi abses serta lapang pandang yang kembali meluas.

Masih belum diketahui mekanisme yang jelas bagaimana thalidomide memodulasi sistem kekebalan tubuh untuk mengatasi lesi TB yang refrakter. Penelitian awal menunjukkan bahwa thalidomide menghambat produksi TNF- α dengan menstimulasi monosit. Thalidomide mengurangi kadar serum TNF- α pada pasien TB dan pasien HIV. Pada studi eksperimental tuberkulosis, thalidomide bersama dengan obat antimikobakteri menurunkan kadar serum TNF- α dan jumlah leukosit pada cairan serebrospinal, serta mengurangi reaksi inflamasi meningeal. Namun, berbeda dengan penelitian sebelumnya yang biasa *in vitro* atau eksperimental, penelitian *in vivo* terbaru menunjukkan bahwa thalidomide meningkatkan kadar serum TNF- α pada pasien HIV tipe 1 dengan koinfeksi TB. Mekanisme yang diduga untuk peningkatan kadar TNF- α tersebut adalah stimulasi imunitas sel T spesifik antigen oleh thalidomide. Dalam salah satu penelitian, kadar sitokin T helper 1 lainnya, termasuk IFN- γ dan IL-12, pada plasma juga mengalami kenaikan. Dalam studi RCT terbaru mengenai peran thalidomide pada meningitis tuberkulosis anak, diketahui bahwa thalidomide tidak mempengaruhi kadar serum TNF- α pada plasma dan cairan serebrospinal secara signifikan. Namun, hasil rerata kadar IL-12 plasma pada grup thalidomide menunjukkan angka yang tinggi dibandingkan grup kontrol setelah pengobatan bulan pertama. Efek proinflamatori thalidomide pada arteritis yang sudah ada sebelumnya, terutama di batang otak, menimbulkan kemungkinan terjadi perburukan klinis hingga kematian sehingga penelitian tersebut dihentikan sebelum waktunya.

Selain pengaruhnya terhadap sitokin yang diproduksi di awal sebagai respon imun primer, thalidomide sekarang juga dikenal

sebagai kostimulator respon sel T yang poten. Thalidomide memiliki efek kostimulator yang lebih besar pada sel T supresor (CD8) dibandingkan sel T helper (CD4) dan akhirnya menyebabkan peningkatan produksi TNF- α . Oleh karena itu, efek imunomodulator dari thalidomide mungkin menimbulkan keseimbangan antara efeknya terhadap sitokin monosit dan efek kostimulasi sel T-nya.

Keempat pasien yang dilaporkan sebelumnya menunjukkan kerusakan neurologis dan/atau radiologis terus menerus bahkan setelah beberapa bulan menjalani terapi yang memadai seperti pengobatan anti tuberkulosis, kortikosteroid, hingga pembedahan. Secara radiologis, lesinya menyerupai abses tuberkulosis intrakranial dibandingkan tuberkuloma. Penambahan thalidomide dosis rendah setiap hari pada regimen pengobatan menghasilkan perbaikan klinis dan radiologis yang nyata. Pada tiga pasien (dua diantaranya perlu dilakukan pemasangan ulang shunt), hidrosefalus obstruktif teratasi tanpa perlu dilakukan operasi lebih lanjut. Satu pasien dengan gangguan penglihatan yang berat akibat arachnoiditis basal progresif mulai mengalami perbaikan penglihatan segera setelah menjalani terapi thalidomide hingga akhirnya penglihatannya pulih total. Ini merupakan laporan kasus kedua mengenai peran thalidomide sebagai terapi pemulihan visus pasien yang terganggu akibat lesi massa intrakranial.

Neuroimaging sekuensial menunjukkan perubahan pola radiologis setelah diberikan terapi thalidomide. Pemeriksaan radiologis ulang yang pertama biasa dilakukan setelah terapi diberikan selama beberapa bulan. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun absesnya tidak terlihat lebih kecil dari sebelumnya, dapat diamati penurunan densitas perilesi (menunjukkan edema serebral) serta penurunan enhancement pada pinggiran lesi, sedangkan isi abses biasanya akan memiliki densitas yang lebih tinggi dibanding sebelumnya. Perubahan ini akan terus berlangsung hingga abses TB tersebut digantikan dengan nodul kecil yang terkalsifikasi.

Pada pasien-pasien yang sudah disebutkan sebelumnya juga dipantau kemungkinan efek samping thalidomide, terutama karena

penelitian sebelumnya harus dihentikan karena toksisitas thalidomide. Namun, rerata dosis harian thalidomide yang digunakan pada penelitian ini jauh lebih rendah daripada yang digunakan dalam penelitian sebelumnya (3,8 mg/kg dari 24 mg/kg). Sebuah penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa neuropati perifer akibat thalidomide berhubungan dengan total kumulatif dosis thalidomide diatas 20g. Pasien-pasien pada penelitian ini tidak melewati dosis kumulatif ini. Tes fungsi hati dan darah lengkap mingguan dilakukan selama bulan pertama pengobatan. Tidak dijumpai adanya urtikaria atau temuan klinis yang mengarah ke neuropati perifer selama pengobatan berlangsung.

Salah satu pasien (pasien 4) mengalami hemiparesis akut 13 bulan setelah selesainya terapi. MRI kranial menunjukkan area infark yang luas pada korteks serebri kanan pada distribusi arteri serebral medial kanan. Pada lokasi abses TB yang sebelumnya sudah diobati dijumpai lesi solid kalsifikasi, tanpa ada bukti lain yang mengarah ke TB intrakranial aktif. Hasil MRA menunjukkan penyempitan difus dari arteri serebri medial dan anterior di kedua sisi. Oklusi trombotik pada arteri serebri medial karena arteritis tuberkulosis sebelumnya dianggap sebagai penyebab paling mungkin dari timbulnya stroke onset lambat pada pasien ini.

Rangkaian laporan kasus diatas membuka pemahaman baru mengenai peran thalidomide dalam tatalaksana lesi massa tuberkulosis intrakranial refrakter dibanding terapi konvensional atau lesi yang muncul selama pengobatan berlangsung. Penggunaan thalidomide dosis rendah sebagai terapi tambahan pada tuberkulosis intrakranial refrakter butuh diteliti lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Aragon-Ching, J.B. *et al.* (2007) 'Thalidomide analogues as anticancer drugs.', *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, 2(2), pp. 167–174. Available at: <https://doi.org/10.2174/157489207780832478>.
- Asatsuma-Okumura, T., Ito, T. and Handa, H. (2020) 'Molecular Mechanisms of the Teratogenic Effects of Thalidomide.', *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/ph13050095>.
- Attal, M. *et al.* (2017) 'Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma.', *The New England journal of medicine*, 376(14), pp. 1311–1320. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750>.
- Bartlett, J.B., Dredge, K. and Dalgleish, A.G. (2004) 'The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents.', *Nature reviews. Cancer*, 4(4), pp. 314–322. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc1323>.
- Blackmore, T.K. *et al.* (2008) 'Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes.', *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47(10), pp. e83-5. Available at: <https://doi.org/10.1086/592695>.
- Brandenburg, N.A. *et al.* (2017) 'Effectiveness of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Lenalidomide and Thalidomide: Patient Comprehension and Knowledge Retention.', *Drug safety*, 40(4), pp. 333–341. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0501-2>.
- Cavaletti, G. *et al.* (2004) 'Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study.', *Neurology*, 62(12), pp. 2291–2293. Available at: <https://doi.org/10.1212/wnl.62.12.2291>.

- Cheng, V.C.C. *et al.* (2003) ‘Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients.’, *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 22(10), pp. 597–602. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10096-003-0998-z>.
- Chintagumpala, M. *et al.* (2004) ‘Phase I and pharmacokinetic study of thalidomide with carboplatin in children with cancer.’, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(21), pp. 4394–4400. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.565>.
- Cho, M.S., Chan, I.L. and Flores, E.R. (2010) ‘ Δ Np63 transcriptionally regulates brachyury, a gene with diverse roles in limb development, tumorigenesis and metastasis.’, *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 9(12), pp. 2434–2441. Available at: <https://doi.org/10.4161/cc.9.12.12051>.
- Corral, L.G. *et al.* (1996) ‘Selection of novel analogs of thalidomide with enhanced tumor necrosis factor alpha inhibitory activity.’, *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 2(4), pp. 506–515.
- Donald, P.R. (2010) ‘The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults.’, *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 90(6), pp. 375–392. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003>.
- Fabro, S. *et al.* (1965) ‘The metabolism of thalidomide: some biological effects of thalidomide and its metabolites.’, *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 25(2), pp. 352–362. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1965.tb02055.x>.
- Fleming, F.J. *et al.* (2005) ‘Thalidomide neuropathy in childhood.’, *Neuromuscular disorders : NMD*, 15(2), pp. 172–176. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2004.10.005>.
- Franks, M.E., Macpherson, G.R. and Figg, W.D. (2004) ‘Thalidomide.’, *Lancet (London, England)*, 363(9423), pp.

1802–1811. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16308-3).

- Fu, L.M. and Fu-Liu, C.S. (2002) ‘Thalidomide and tuberculosis.’, *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 6(7), pp. 569–572.
- Ghobrial, I.M. and Rajkumar, S.V. (2003) ‘Management of thalidomide toxicity.’, *The journal of supportive oncology*, 1(3), pp. 194–205.
- Gordon, J.N. and Goggin, P.M. (2003) ‘Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness.’, *Postgraduate medical journal*, 79(929), pp. 127–132. Available at: <https://doi.org/10.1136/pmj.79.929.127>.
- Hashimoto, Y. (2008) ‘Thalidomide as a multi-template for development of biologically active compounds.’, *Archiv der Pharmazie*, 341(9), pp. 536–547. Available at: <https://doi.org/10.1002/ardp.200700217>.
- Kekre, N. and Connors, J.M. (2019) ‘Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies.’, *Blood reviews*, 33, pp. 24–32. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.06.002>.
- van Laarhoven, A. *et al.* (2019) ‘Immune cell characteristics and cytokine responses in adult HIV-negative tuberculous meningitis: an observational cohort study.’, *Scientific reports*, 9(1), p. 884. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36696-3>.
- Lee, J.-Y., Yim, J.-J. and Yoon, B.-W. (2012) ‘Adjuvant interferon- γ treatment in two cases of refractory tuberculosis of the brain.’, *Clinical neurology and neurosurgery*, 114(6), pp. 732–734. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.12.013>.
- Marais, B.J. *et al.* (2021) ‘Use of Infliximab to Treat Paradoxical Tuberculous Meningitis Reactions.’, *Open forum infectious diseases*, 8(1), p. ofaa604. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa604>.

- Marais, S. *et al.* (2019) ‘Management of intracranial tuberculous mass lesions: how long should we treat for?’, *Wellcome open research*, 4, p. 158. Available at: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15501.2>.
- Minnema, M.C. *et al.* (2010) ‘New developments in the treatment of patients with multiple myeloma.’, *The Netherlands journal of medicine*, 68(1), pp. 24–32.
- Molton, J.S., Huggan, P.J. and Archuleta, S. (2015) ‘Infliximab therapy in two cases of severe neurotuberculosis paradoxical reaction.’, *The Medical journal of Australia*, 202(3), pp. 156–157. Available at: <https://doi.org/10.5694/mja14.00716>.
- Mootoo, A. *et al.* (2009) ‘TNF-alpha in tuberculosis: a cytokine with a split personality.’, *Inflammation & allergy drug targets*, 8(1), pp. 53–62. Available at: <https://doi.org/10.2174/187152809787582543>.
- Moreira, A.L. *et al.* (1997) ‘Effect of cytokine modulation by thalidomide on the granulomatous response in murine tuberculosis.’, *Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 78(1), pp. 47–55. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0962-8479\(97\)90015-0](https://doi.org/10.1016/s0962-8479(97)90015-0).
- Muller, G.W. *et al.* (1999) ‘Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production.’, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 9(11), pp. 1625–1630. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(99\)00250-4](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(99)00250-4).
- Nakamura, K. *et al.* (2013) ‘Clinical evidence of pharmacokinetic changes in thalidomide therapy.’, *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 28(1), pp. 38–43. Available at: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rv-089>.
- Panda, P.K. *et al.* (2021) ‘Efficacy and Safety of Thalidomide in Patients with Complicated Central Nervous System Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.’, *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 105(4), pp.

1024–1030. Available at: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0108>.

- Paravar, T. and Lee, D.J. (2008) ‘Thalidomide: mechanisms of action.’, *International reviews of immunology*, 27(3), pp. 111–135. Available at: <https://doi.org/10.1080/08830180801911339>.
- Pereira, B.G. *et al.* (2015) ‘Development of thalidomide-loaded biodegradable devices and evaluation of the effect on inhibition of inflammation and angiogenesis after subcutaneous application.’, *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 71, pp. 21–28. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.02.003>.
- Quach, H. *et al.* (2010) ‘Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma.’, *Leukemia*, 24(1), pp. 22–32. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2009.236>.
- Rock, R.B. *et al.* (2008) ‘Central nervous system tuberculosis: Pathogenesis and clinical aspects’, *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2), pp. 243–261. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-07>.
- Rouleau, M. *et al.* (2011) ‘TAp63 is important for cardiac differentiation of embryonic stem cells and heart development.’, *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 29(11), pp. 1672–1683. Available at: <https://doi.org/10.1002/stem.723>.
- Sampaio, E.P. *et al.* (1993) ‘The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum.’, *The Journal of infectious diseases*, 168(2), pp. 408–414. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/168.2.408>.
- De Sanctis, J.B. *et al.* (2010) ‘Pharmacological properties of thalidomide and its analogues.’, *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 4(2), pp. 144–148. Available at: <https://doi.org/10.2174/187221310791163026>.
- Schneider, J.A. and Cohen, P.R. (2017) ‘Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a

- Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures.’, *Advances in therapy*, 34(6), pp. 1235–1244. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0530-y>.
- Schoeman, J.F. *et al.* (2004) ‘Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis: results of a randomized study.’, *Journal of child neurology*, 19(4), pp. 250–257. Available at: <https://doi.org/10.1177/088307380401900402>.
- Schoeman, J.F. *et al.* (2006) ‘Intractable intracranial tuberculous infection responsive to thalidomide: report of four cases.’, *Journal of child neurology*, 21(4), pp. 301–308. Available at: <https://doi.org/10.1177/08830738060210040801>.
- Schoeman, J.F. *et al.* (2010) ‘Tuberculous meningitis-related optic neuritis: recovery of vision with thalidomide in 4 consecutive cases.’, *Journal of child neurology*, 25(7), pp. 822–828. Available at: <https://doi.org/10.1177/0883073809350507>.
- Sharma, S. *et al.* (2017) ‘Cytokines do play a role in pathogenesis of tuberculous meningitis: A prospective study from a tertiary care center in India.’, *Journal of the neurological sciences*, 379, pp. 131–136. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.001>.
- Smithells, R.W. (1966) ‘The thalidomide syndrome: comprehensive care.’, *Clinical pediatrics*, 5(4), pp. 255–258. Available at: <https://doi.org/10.1177/000992286600500417>.
- Storrar, N.P.F. *et al.* (2019) ‘Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens.’, *British journal of haematology*. England, pp. 142–144. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjh.15392>.
- van Toorn, R. *et al.* (2012) ‘Neurological manifestations of TB-IRIS: a report of 4 children.’, *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 16(6), pp. 676–682. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.04.005>.

- van Toorn, R. *et al.* (2015) ‘Clinicoradiologic response of neurologic tuberculous mass lesions in children treated with thalidomide.’, *The Pediatric infectious disease journal*, 34(2), pp. 214–218. Available at: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000539>.
- van Toorn, R., Solomons, R.S., *et al.* (2021) ‘Thalidomide Use for Complicated Central Nervous System Tuberculosis in Children: Insights From an Observational Cohort.’, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(5), pp. e136–e145. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1826>.
- van Toorn, R., Zaharie, S.-D., *et al.* (2021) ‘The use of thalidomide to treat children with tuberculosis meningitis: A review.’, *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 130, p. 102125. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102125>.
- Tseng, S. *et al.* (1996) ‘Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses.’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(6), pp. 969–979. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90122-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90122-x).
- Tsenova, L. *et al.* (1998) ‘A combination of thalidomide plus antibiotics protects rabbits from mycobacterial meningitis-associated death.’, *The Journal of infectious diseases*, 177(6), pp. 1563–1572. Available at: <https://doi.org/10.1086/515327>.
- Tsenova, L. *et al.* (2002) ‘Use of IMiD3, a thalidomide analog, as an adjunct to therapy for experimental tuberculous meningitis.’, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(6), pp. 1887–1895. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.46.6.1887-1895.2002>.
- Uhl, K. *et al.* (2006) ‘Thalidomide use in the US : experience with pregnancy testing in the S.T.E.P.S. programme.’, *Drug safety*, 29(4), pp. 321–329. Available at: <https://doi.org/10.2165/00002018-200629040-00003>.
- Yang, C.S., Kim, C. and Antaya, R.J. (2015) ‘Review of thalidomide use in the pediatric population.’, *Journal of the American*

- Academy of Dermatology*, 72(4), pp. 703–711. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.002>.
- Zeldis, J.B. *et al.* (1999) ‘S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide.’, *Clinical therapeutics*, 21(2), pp. 319–330. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)88289-2](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)88289-2).
- Quach, H. *et al.* (2010) ‘Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma.’, *Leukemia*, 24(1), pp. 22–32. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2009.236>.
- Aragon-Ching, J.B. *et al.* (2007) ‘Thalidomide analogues as anticancer drugs.’, *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, 2(2), pp. 167–174. Available at: <https://doi.org/10.2174/157489207780832478>.
- Asatsuma-Okumura, T., Ito, T. and Handa, H. (2020) ‘Molecular Mechanisms of the Teratogenic Effects of Thalidomide.’, *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/ph13050095>.
- Attal, M. *et al.* (2017) ‘Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma.’, *The New England journal of medicine*, 376(14), pp. 1311–1320. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611750>.
- Bartlett, J.B., Dredge, K. and Dalglish, A.G. (2004) ‘The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents.’, *Nature reviews. Cancer*, 4(4), pp. 314–322. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrc1323>.
- Blackmore, T.K. *et al.* (2008) ‘Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes.’, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47(10), pp. e83-5. Available at: <https://doi.org/10.1086/592695>.
- Brandenburg, N.A. *et al.* (2017) ‘Effectiveness of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Lenalidomide and Thalidomide: Patient Comprehension and Knowledge

- Retention.’, *Drug safety*, 40(4), pp. 333–341. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0501-2>.
- Cavaletti, G. *et al.* (2004) ‘Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study.’, *Neurology*, 62(12), pp. 2291–2293. Available at: <https://doi.org/10.1212/wnl.62.12.2291>.
- Cheng, V.C.C. *et al.* (2003) ‘Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients.’, *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 22(10), pp. 597–602. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10096-003-0998-z>.
- Chintagumpala, M. *et al.* (2004) ‘Phase I and pharmacokinetic study of thalidomide with carboplatin in children with cancer.’, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(21), pp. 4394–4400. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.565>.
- Cho, M.S., Chan, I.L. and Flores, E.R. (2010) ‘ Δ Np63 transcriptionally regulates brachyury, a gene with diverse roles in limb development, tumorigenesis and metastasis.’, *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 9(12), pp. 2434–2441. Available at: <https://doi.org/10.4161/cc.9.12.12051>.
- Corral, L.G. *et al.* (1996) ‘Selection of novel analogs of thalidomide with enhanced tumor necrosis factor alpha inhibitory activity.’, *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 2(4), pp. 506–515.
- Donald, P.R. (2010) ‘The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults.’, *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 90(6), pp. 375–392. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003>.
- Fabro, S. *et al.* (1965) ‘The metabolism of thalidomide: some biological effects of thalidomide and its metabolites.’, *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 25(2), pp. 352–362. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1965.tb02055.x>.

- Fleming, F.J. *et al.* (2005) ‘Thalidomide neuropathy in childhood.’, *Neuromuscular disorders : NMD*, 15(2), pp. 172–176. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2004.10.005>.
- Franks, M.E., Macpherson, G.R. and Figg, W.D. (2004) ‘Thalidomide.’, *Lancet (London, England)*, 363(9423), pp. 1802–1811. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16308-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16308-3).
- Fu, L.M. and Fu-Liu, C.S. (2002) ‘Thalidomide and tuberculosis.’, *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 6(7), pp. 569–572.
- Ghobrial, I.M. and Rajkumar, S.V. (2003) ‘Management of thalidomide toxicity.’, *The journal of supportive oncology*, 1(3), pp. 194–205.
- Gordon, J.N. and Goggin, P.M. (2003) ‘Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness.’, *Postgraduate medical journal*, 79(929), pp. 127–132. Available at: <https://doi.org/10.1136/pmj.79.929.127>.
- Hashimoto, Y. (2008) ‘Thalidomide as a multi-template for development of biologically active compounds.’, *Archiv der Pharmazie*, 341(9), pp. 536–547. Available at: <https://doi.org/10.1002/ardp.200700217>.
- Kekre, N. and Connors, J.M. (2019) ‘Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies.’, *Blood reviews*, 33, pp. 24–32. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.06.002>.
- van Laarhoven, A. *et al.* (2019) ‘Immune cell characteristics and cytokine responses in adult HIV-negative tuberculous meningitis: an observational cohort study.’, *Scientific reports*, 9(1), p. 884. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36696-3>.
- Lee, J.-Y., Yim, J.-J. and Yoon, B.-W. (2012) ‘Adjuvant interferon- γ treatment in two cases of refractory tuberculosis of the brain.’,

- Clinical neurology and neurosurgery*, 114(6), pp. 732–734.
Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.12.013>.
- Marais, B.J. *et al.* (2021) ‘Use of Infliximab to Treat Paradoxical Tuberculous Meningitis Reactions.’, *Open forum infectious diseases*, 8(1), p. ofaa604. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa604>.
- Marais, S. *et al.* (2019) ‘Management of intracranial tuberculous mass lesions: how long should we treat for?’, *Wellcome open research*, 4, p. 158. Available at: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15501.2>.
- Minnema, M.C. *et al.* (2010) ‘New developments in the treatment of patients with multiple myeloma.’, *The Netherlands journal of medicine*, 68(1), pp. 24–32.
- Molton, J.S., Huggan, P.J. and Archuleta, S. (2015) ‘Infliximab therapy in two cases of severe neurotuberculosis paradoxical reaction.’, *The Medical journal of Australia*, 202(3), pp. 156–157. Available at: <https://doi.org/10.5694/mja14.00716>.
- Mootoo, A. *et al.* (2009) ‘TNF-alpha in tuberculosis: a cytokine with a split personality.’, *Inflammation & allergy drug targets*, 8(1), pp. 53–62. Available at: <https://doi.org/10.2174/187152809787582543>.
- Moreira, A.L. *et al.* (1997) ‘Effect of cytokine modulation by thalidomide on the granulomatous response in murine tuberculosis.’, *Tubercle and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 78(1), pp. 47–55. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0962-8479\(97\)90015-0](https://doi.org/10.1016/s0962-8479(97)90015-0).
- Muller, G.W. *et al.* (1999) ‘Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF-alpha production.’, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 9(11), pp. 1625–1630. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(99\)00250-4](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(99)00250-4).
- Nakamura, K. *et al.* (2013) ‘Clinical evidence of pharmacokinetic changes in thalidomide therapy.’, *Drug metabolism and*

- pharmacokinetics*, 28(1), pp. 38–43. Available at: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rv-089>.
- Panda, P.K. *et al.* (2021) ‘Efficacy and Safety of Thalidomide in Patients with Complicated Central Nervous System Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.’, *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 105(4), pp. 1024–1030. Available at: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0108>.
- Paravar, T. and Lee, D.J. (2008) ‘Thalidomide: mechanisms of action.’, *International reviews of immunology*, 27(3), pp. 111–135. Available at: <https://doi.org/10.1080/08830180801911339>.
- Pereira, B.G. *et al.* (2015) ‘Development of thalidomide-loaded biodegradable devices and evaluation of the effect on inhibition of inflammation and angiogenesis after subcutaneous application.’, *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 71, pp. 21–28. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.02.003>.
- Quach, H. *et al.* (2010) ‘Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma.’, *Leukemia*, 24(1), pp. 22–32. Available at: <https://doi.org/10.1038/leu.2009.236>.
- Rock, R.B. *et al.* (2008) ‘Central nervous system tuberculosis: Pathogenesis and clinical aspects’, *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2), pp. 243–261. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-07>.
- Rouleau, M. *et al.* (2011) ‘TAp63 is important for cardiac differentiation of embryonic stem cells and heart development.’, *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 29(11), pp. 1672–1683. Available at: <https://doi.org/10.1002/stem.723>.
- Sampaio, E.P. *et al.* (1993) ‘The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum.’, *The Journal of infectious diseases*, 168(2), pp. 408–414. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/168.2.408>.

- De Sanctis, J.B. *et al.* (2010) ‘Pharmacological properties of thalidomide and its analogues.’, *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 4(2), pp. 144–148. Available at: <https://doi.org/10.2174/187221310791163026>.
- Schneider, J.A. and Cohen, P.R. (2017) ‘Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures.’, *Advances in therapy*, 34(6), pp. 1235–1244. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0530-y>.
- Schoeman, J.F. *et al.* (2004) ‘Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis: results of a randomized study.’, *Journal of child neurology*, 19(4), pp. 250–257. Available at: <https://doi.org/10.1177/088307380401900402>.
- Schoeman, J.F. *et al.* (2006) ‘Intractable intracranial tuberculous infection responsive to thalidomide: report of four cases.’, *Journal of child neurology*, 21(4), pp. 301–308. Available at: <https://doi.org/10.1177/08830738060210040801>.
- Schoeman, J.F. *et al.* (2010) ‘Tuberculous meningitis-related optic neuritis: recovery of vision with thalidomide in 4 consecutive cases.’, *Journal of child neurology*, 25(7), pp. 822–828. Available at: <https://doi.org/10.1177/0883073809350507>.
- Sharma, S. *et al.* (2017) ‘Cytokines do play a role in pathogenesis of tuberculous meningitis: A prospective study from a tertiary care center in India.’, *Journal of the neurological sciences*, 379, pp. 131–136. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.001>.
- Smithells, R.W. (1966) ‘The thalidomide syndrome: comprehensive care.’, *Clinical pediatrics*, 5(4), pp. 255–258. Available at: <https://doi.org/10.1177/000992286600500417>.
- Storrar, N.P.F. *et al.* (2019) ‘Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens.’, *British*

- journal of haematology*. England, pp. 142–144. Available at: <https://doi.org/10.1111/bjh.15392>.
- van Toorn, R. *et al.* (2012) ‘Neurological manifestations of TB-IRIS: a report of 4 children.’, *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 16(6), pp. 676–682. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.04.005>.
- van Toorn, R. *et al.* (2015) ‘Clinicoradiologic response of neurologic tuberculous mass lesions in children treated with thalidomide.’, *The Pediatric infectious disease journal*, 34(2), pp. 214–218. Available at: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000539>.
- van Toorn, R., Solomons, R.S., *et al.* (2021) ‘Thalidomide Use for Complicated Central Nervous System Tuberculosis in Children: Insights From an Observational Cohort.’, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(5), pp. e136–e145. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1826>.
- van Toorn, R., Zaharie, S.-D., *et al.* (2021) ‘The use of thalidomide to treat children with tuberculosis meningitis: A review.’, *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 130, p. 102125. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102125>.
- Tseng, S. *et al.* (1996) ‘Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses.’, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(6), pp. 969–979. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90122-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90122-x).
- Tsenova, L. *et al.* (1998) ‘A combination of thalidomide plus antibiotics protects rabbits from mycobacterial meningitis-associated death.’, *The Journal of infectious diseases*, 177(6), pp. 1563–1572. Available at: <https://doi.org/10.1086/515327>.
- Tsenova, L. *et al.* (2002) ‘Use of IMiD3, a thalidomide analog, as an adjunct to therapy for experimental tuberculous meningitis.’, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(6), pp. 1887–1895. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.46.6.1887-1895.2002>.

- Uhl, K. *et al.* (2006) 'Thalidomide use in the US : experience with pregnancy testing in the S.T.E.P.S. programme.', *Drug safety*, 29(4), pp. 321–329. Available at: <https://doi.org/10.2165/00002018-200629040-00003>.
- van Toorn R, Solomons RS, Seddon JA, Schoeman JF. Thalidomide Use for Complicated Central Nervous System Tuberculosis in Children: Insights From an Observational Cohort. *Clin Infect Dis.* 2021 Mar 1;72(5):e136-e145. doi: 10.1093/cid/ciaa1826. PMID: 33283220.
- Yang, C.S., Kim, C. and Antaya, R.J. (2015) 'Review of thalidomide use in the pediatric population.', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(4), pp. 703–711. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.002>.
- Zeldis, J.B. *et al.* (1999) 'S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide.', *Clinical therapeutics*, 21(2), pp. 319–330. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)88289-2](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)88289-2).