



TATA LAKSANA TERKINI

Erythema Nodosum Leprosum

Buku Referensi Ilmu Dermatologi & Venereologi
Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka Sistemik Penulis



M. Yulianto Listiawan

TATA LAKSANA TERKINI

Erythema Nodosum Leprosum

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

TATA LAKSANA TERKINI

Erythema Nodosum Leprosum

Dr. M. YULIANTO LISTIAWAN, dr., Sp.KK(K), FINSDV, FAADV



TATA LAKSANA TERKINI

Erythema Nodosum Leprosum

Penulis: M. Yulianto Listiawan

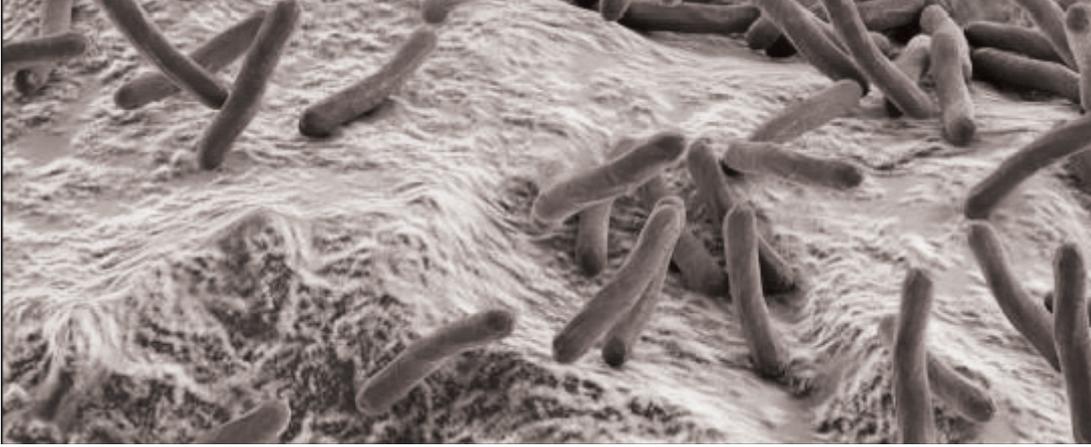
ISBN 978-602-473-795-5 (PDF)

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Anas Abadi)
Layout (Bagus Firmansah)
AUP (1152/12.21)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.



Prakata

Kusta adalah infeksi kronis granulomatosa yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* yang menginfeksi jaringan mukokutaneus dan saraf perifer yang akan menyebabkan hilangnya sensasi pada kulit dengan atau tanpa lesi dermatologis dan dapat berkembang menjadi kecacatan selama penyakit masih berlangsung. Data World Health Organization (WHO) tahun 2017 menunjukkan bahwa Indonesia adalah salah satu dari tiga negara dengan kasus kusta tertinggi di dunia. India, Brazil, dan Indonesia berkontribusi terhadap 80.2% kasus kusta baru di seluruh dunia. Reaksi kusta adalah suatu masalah yang sering terjadi dalam pengobatan kusta, yaitu kemunculan inflamasi akut atau subakut secara imunologis yang dapat menyerang kulit, saraf, membran mukosa, dan/atau bagian tubuh lainnya. Salah satu reaksi kusta adalah Eritema Nodosum Leprosum (ENL). Eritema Nodosum Leprosum (ENL) adalah suatu komplikasi imunologis dari kusta *borderline lepromatous* (BL) dan kusta *lepromatous* (LL).

ENL berdampak kepada pasien kusta LL hingga 50% dan 5–10% pada pasien kusta BL. Setiap tahunnya diperkirakan lebih dari 50.000 pasien kusta yang baru terdiagnosis memiliki risiko mengalami ENL yang akan muncul sebelum, selama, atau setelah pengobatan tuntas *multidrug therapy* (MDT). Keadaan inflamasi pada ENL dapat menyebabkan morbiditas dan bahkan mortalitas. Berbagai tata laksana telah dilakukan untuk mengatasi kondisi kulit ini, namun berbagai modalitas tersebut tidak menjamin hasil pengobatan yang benar-benar memuaskan. Meski masih belum ada terapi terapeutik yang benar-benar mengatasi permasalahan ini, namun berbagai pilihan terapi saat ini dapat mengarah pada perbaikan terapi

yang signifikan. Selain itu, mengelola reaksi kusta melibatkan beberapa langkah dan bantuan berbagai pihak, dengan menilai situasi secara akurat, khususnya menguji fungsi saraf, meresepkan dan memulai pengobatan yang benar, serta memberikan tindak lanjut, pemantauan, dan penyesuaian pengobatan dengan responsnya.

Buku ini terdiri atas 3 Bab, dengan pokok bahasan menggali lebih dalam terkait permasalahan reaksi ENL di Indonesia dan di dunia, membahas lebih dalam mengenai imunopatogenesis ENL, serta berbagai pilihan terapi ENL. Mengingat berbagai studi masih berlangsung untuk mempelajari terapi ENL lebih jauh, buku ini juga membahas mengenai pengembangan terapi bertarget yang saat ini sedang dipelajari dalam berbagai uji klinis.

Tulisan yang terdapat di dalam buku ini merupakan hasil dari kajian implementasi klinis yang sebagian besar berdasarkan riset penulis bersama tim lakukan agar dapat digunakan untuk pelayanan pada pasien. Buku ini ditulis dengan harapan dapat memberikan referensi kepada para sejawat, khususnya Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi, baik yang berprofesi sebagai dosen, praktisi, maupun keduanya dengan sumber utama riset dasar, riset klinis, dan riset pustaka sistematis penulis.

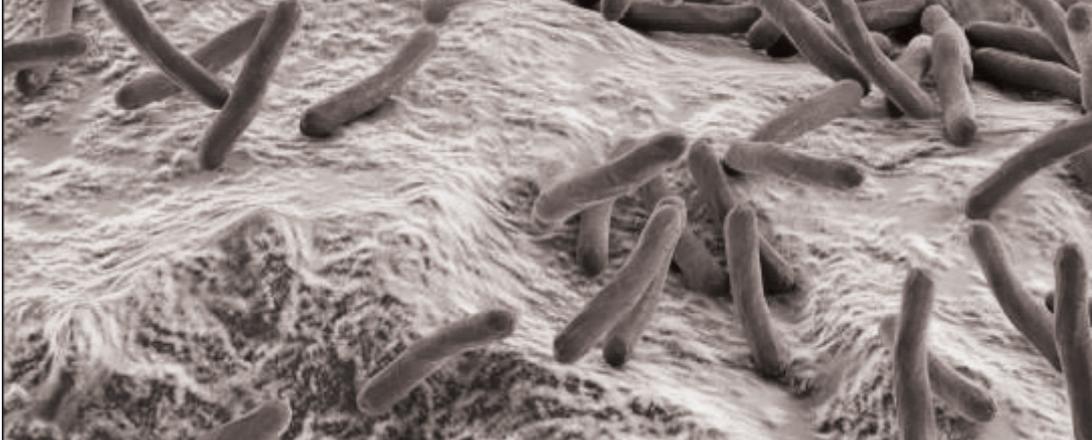
Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada seluruh staf Departemen Dermatologi dan Venereologi RSUD Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, seluruh pengurus Pusat PERDOSKI dan Kolegium, juga kepada yang berkontribusi dalam penulisan buku ini (dr. Evy Ervianti, SpKK(K); Prof. Dr. dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, SpKK(K); dr. Astindari, SpKK; dr. Putri Hendria Wardhani, SpKK; dr. Faradillah Mutiani; dr. Indah Purnamasari) serta guru besar, senior, sejawat, PPDS, dokter muda, dan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo atas kontribusinya pada riset dan pelayanan pasien yang menjadi modal utama dalam penyusunan buku ini. Tak lupa saya ucapkan terima kasih kepada Airlangga University Press atas dukungannya pada penerbitan buku ini.



Penulis berharap semoga buku ini dapat bermanfaat untuk para sejawat dalam mengeksplorasi manifestasi klinis vitiligo, perkembangan, kesulitan dalam penanganan, terapi, dan responsnya terhadap terapi, serta sebagai keluaran dapat memberikan tata laksana yang komprehensif bagi pasien.

Surabaya, Juni 2021

Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK(K), FINSDV., FAADV.



Daftar Isi

| | |
|----------------------|------|
| Prakata | v |
| Daftar Gambar | xi |
| Daftar Tabel | xiii |
| Daftar Singkatan | xv |
| Daftar Riset Penulis | xvii |

1

Situasi dan Permasalahan Reaksi *Erythema Nodosum Leprosum* di Dunia dan Indonesia

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Pendahuluan | 1 |
| 1.2 | Situasi dan Permasalahan Reaksi Kusta ENL di Dunia dan Indonesia | 2 |
| 1.3 | Kesimpulan | 22 |
| 1.4 | Tindak Lanjut | 22 |

2

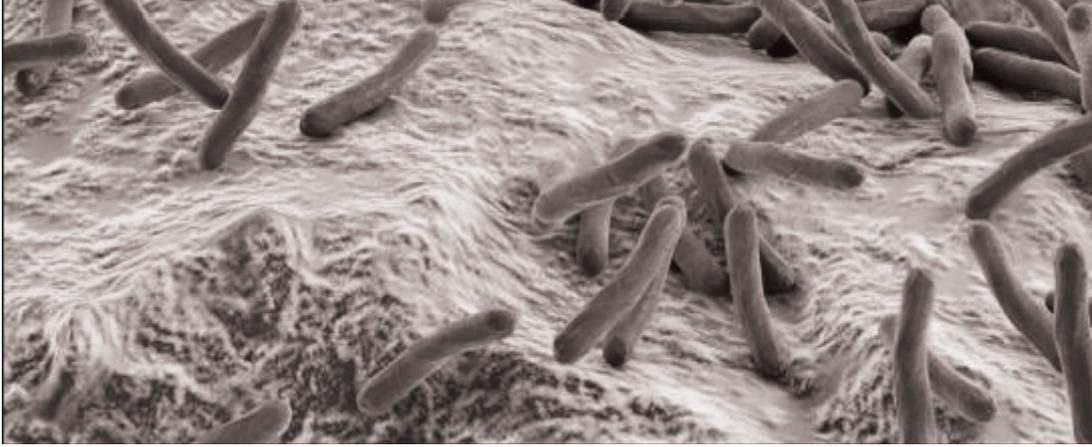
Imunopatogenesis dan Diagnosis Reaksi *Erythema Nodusum Leprosum* (ENL)

| | | |
|-----|--|----|
| 2.1 | Pendahuluan | 25 |
| 2.2 | Imunopatogenesis dan Diagnosis Reaksi ENL | 26 |
| 2.3 | Kesimpulan | 62 |
| 2.4 | Tindak Lanjut | 62 |

3

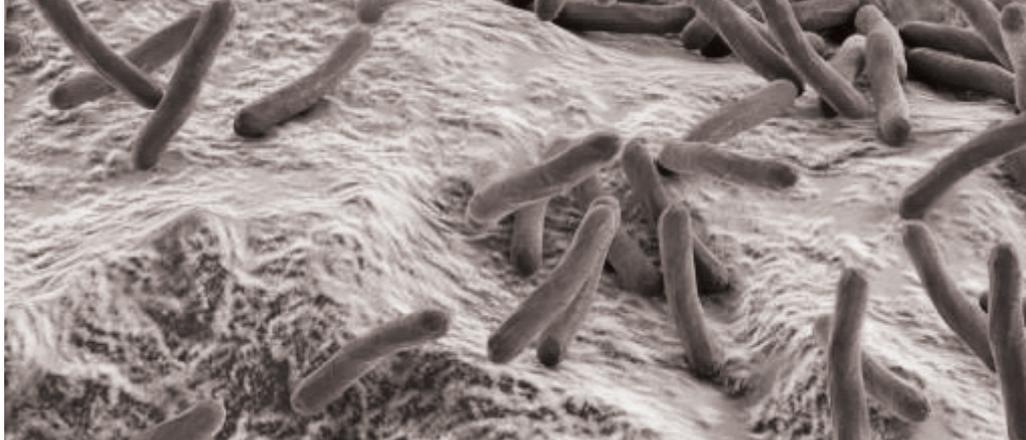
Tata Laksana *Erythema Nodusum Leprosum*

| | | |
|-----|---------------------------------|----|
| 3.1 | Pendahuluan | 69 |
| 3.2 | Tata Laksana Terkini Reaksi ENL | 71 |
| 3.3 | Kesimpulan | 95 |
| 3.4 | Tindak Lanjut | 95 |



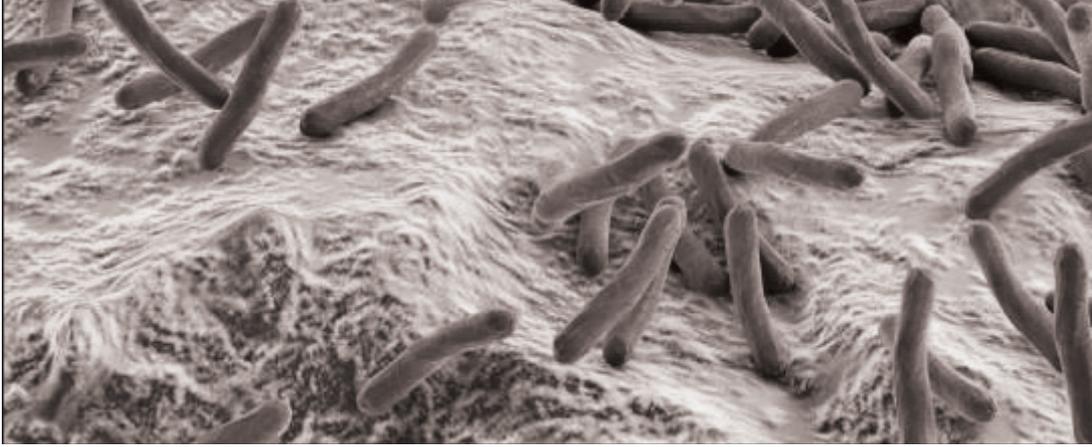
Daftar Gambar

| | |
|-------------|--|
| Gambar 1.1 | Prevalensi global dan deteksi kasus baru kusta 6 |
| Gambar 1.2 | Tingkat deteksi kasus baru kusta 2015 6 |
| Gambar 1.3 | Proporsi kasus kusta anak tahun 2015 7 |
| Gambar 1.4 | Proporsi kasus kusta baru dengan disabilitas tingkat 2 tahun 2015 8 |
| Gambar 1.5 | Distribusi geografis kasus leprosi baru, 2019 10 |
| Gambar 1.6 | Tren jumlah dan tingkat kasus kusta baru yang terdeteksi secara global (semua kasus dan anak-anak), 2010–2019 10 |
| Gambar 1.7 | Tren tingkat deteksi kasus baru kusta pada anak di wilayah WHO, 2015–2019. 12 |
| Gambar 1.8 | Jumlah dan tren baru kusta tahun 2013–2017 14 |
| Gambar 1.9 | Tren proporsi dan kasus baru kusta pada anak usia <15 tahun 2013–2017 15 |
| Gambar 1.10 | Kasus baru kusta menurut provinsi tahun 2017 16 |
| Gambar 1.11 | Proporsi dan tren penderita kusta baru di 10 provinsi tahun 2015–2017..... 16 |
| Gambar 1.12 | Angka prevalensi kusta per 10.000 penduduk menurut provinsi tahun 2017..... 17 |
| Gambar 2.1 | Peran Neutrofil pada ENL 35 |
| Gambar 2.2 | Respons imun pada spektrum kusta MB dan PB..... 42 |
| Gambar 2.3 | Sampel dermis diambil dari pasien kusta MB dengan ENL 44 |



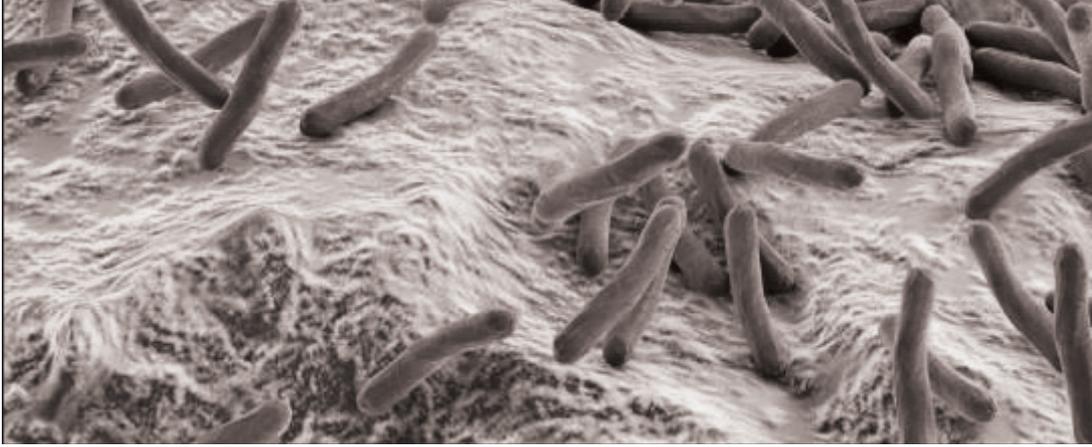
Daftar Gambar

| | |
|--------------------|---|
| Gambar 2.4 | Sampel dermis diambil dari pasien kusta MB tanpa ENL44 |
| Gambar 2.5 | Dermis pasien ENL menunjukkan ekspresi monoklonal antibodi terhadap NF- κ B p105/p50 (pembesaran 400X)3.....47 |
| Gambar 2.6 | Sampel dari pasien ENL menunjukkan ekspresi NF- κ B p65 positif (warna cokelat) dan negatif (panah merah).....48 |
| Gambar 2.7 | Ekspresi antibodi monoklonal terhadap TNF- α pada lapisan dermis pasien ENL (perbesaran 400X).....50 |
| Gambar 2.8 | Ekspresi antibodi monoklonal terhadap TNF- α pada pasien kusta MB non-ENL (perbesaran 400X).....51 |
| Gambar 2.9 | Spektrum Klinis Lepra.....53 |
| Gambar 2.10 | Diagram Diagnosis Lepra.....58 |
| Gambar 3.1 | Algoritme memulai terapi pada reaksi Tipe 278 |
| Gambar 3.2 | Algoritme follow up pengobatan pasien dengan reaksi tipe.....79 |
| Gambar 3.3 | Pasien laki-laki 39 tahun dengan keluhan madarosis, facies leonine, dan edema di sekitar wajahnya81 |
| Gambar 3.4 | Kedua daun telinga menunjukkan penebalan tetapi tidak ada nodul atau makula merah81 |
| Gambar 3.5 | Deformitas pada digiti 1 manus dextra82 |
| Gambar 3.6 | Xerosis di sekujur tubuh. Tidak ada nodul, tidak ada makula hipopigmentasi atau hiperpigmentasi.....82 |



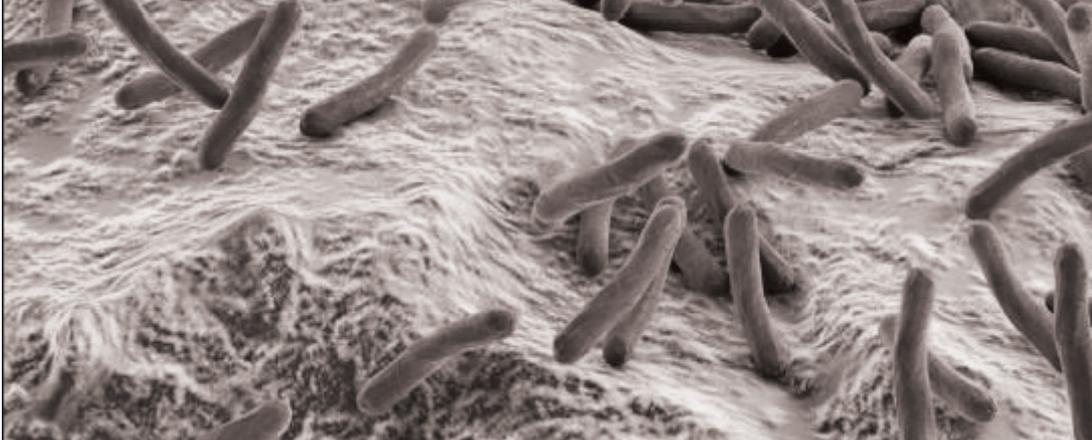
Daftar Tabel

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabel 1.1 | Studi literatur situasi dan permasalahan reaksi kusta ENL di dunia dan Indonesia..... | 2 |
| Tabel 1.2 | Prevalensi terdaftar kusta (akhir 2018) dan deteksi kasus baru pada 2019 menurut wilayah WHO..... | 9 |
| Tabel 1.3 | Tren kasus kusta baru dengan G2D di wilayah WHO tahun 2010–2014..... | 12 |
| Tabel 1.4 | Tren kasus kusta baru dengan G2D di wilayah WHO tahun 2015–2019.11..... | 12 |
| Tabel 1.5 | Distribusi pasien kusta multibasiler dan pasien kusta multibasiler + ENL di Divisi Kusta RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2015–2017..... | 18 |
| Tabel 1.6 | Jumlah kunjungan pasien baru kusta di Divisi Kusta URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2010–2013..... | 19 |
| Tabel 1.7 | Distribusi onset ENL pada pasien kusta multibasiler di Divisi Kusta RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2015–2017..... | 19 |
| Tabel 1.8 | Distribusi durasi ENL pada pasien kusta multibasiler di Divisi Kusta RSUD Dr. Soetomo Surabaya 2015-2017..... | 20 |
| Tabel 2.1 | Studi literatur mengenai imunopatogenesis dan diagnosis reaksi <i>Erythema Nodusum Leprosum</i> (ENL)..... | 26 |
| Tabel 2.2 | Reaksi kusta dan manajemen reaksi kusta..... | 54 |
| Tabel 2.3 | <i>ENLIST ENL Severity Scale</i> (EESS)..... | 57 |
| Tabel 2.4 | Kriteria Naafs..... | 58 |
| Tabel 2.5 | Pemeriksaan pada pasien ENL..... | 61 |
| Tabel 3.1 | Studi literatur mengenai tata laksana terkini reaksi ENL..... | 71 |
| Tabel 3.2 | nteraksi Obat Metotreksat..... | 93 |



Daftar Singkatan

| | | |
|-------|---|---|
| BB | = | <i>Borderline Borderline</i> |
| BL | = | <i>Borderline Lepromatous</i> |
| BT | = | <i>Borderline Tuberkulosa</i> |
| ENL | = | <i>Erythema Nodosum Leprosum</i> |
| EESS | = | <i>ENLIST ENL Severity Scale</i> |
| G2D | = | <i>Grade 2 Disability</i> |
| IL | = | <i>Interleukin</i> |
| LL | = | <i>Lepromatous Leprosy</i> |
| MB | = | <i>Multibasiler</i> |
| MCP-I | = | <i>Major Cytosolic Protein I</i> |
| MDT | = | <i>Multi Drug Therapy</i> |
| MTX | = | <i>Methotrexate</i> |
| NCDR | = | <i>New Case Detection Rate</i> |
| NF-κB | = | <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i> |
| PAMP | = | <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i> |
| PB | = | <i>Pausibasiler</i> |
| PEP | = | <i>Post-Exposure Prophylaxis</i> |
| PGL-1 | = | <i>Phenolic Glycolipid-1</i> |
| PRR | = | <i>Pattern Recognition Receptors</i> |
| RFT | = | <i>Release From Treatment</i> |
| RR | = | <i>Reversal Reaction</i> |
| SDR | = | <i>Single Dose Rifampicin</i> |
| TCR | = | <i>T-Cell Receptor</i> |
| Th | = | <i>T helper</i> |
| Treg | = | <i>T regulatory</i> |
| TLP | = | <i>Triacylated Lipoprotein</i> |
| TLR | = | <i>Toll-Like Receptor</i> |
| TNF | = | <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| VAS | = | <i>Visual Analog Scale</i> |
| WHO | = | <i>World Health Organization</i> |



Daftar Riset Penulis ■

BAB 1

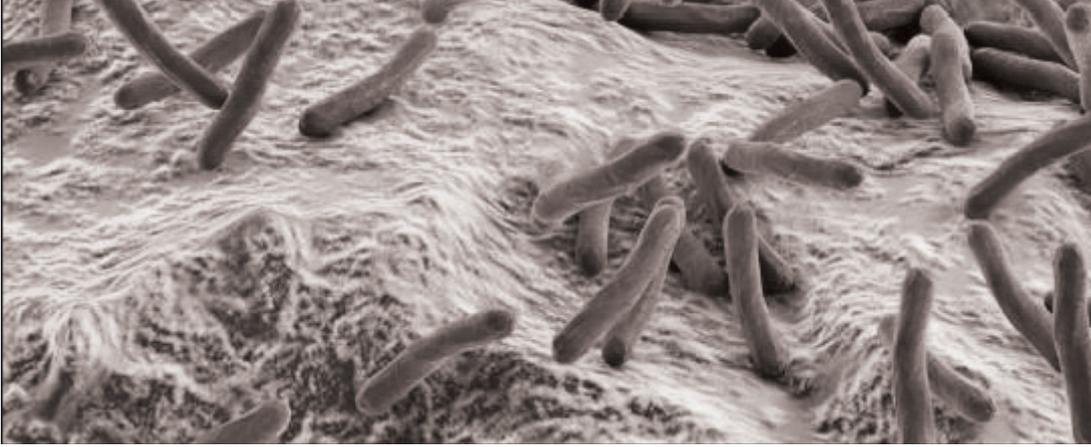
- Riset 1.1 Listiawan MY. Comparison of TLR2/1, NF- κ B p105/50, NF- κ B p65, and TNF- α expressions in the macrophages between multibacillary leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum signifying innate immune system activity. *Bali Med J.* 2019;8(1):347.
- Riset 1.2 Fransisca C, Zulkarnain I, Ervianti E, Damayanti, Sari M, Budiono, Prakoeswa CRS, Alinda MD, Kusumaputra BH, Listiawan MY. A Retrospective Study: Epidemiology, Onset, and Duration of Erythema Nodosum Leprosum in Surabaya, Indonesia. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology* Vol. 33 / No. 1 / April 2021
- Riset 1.3 Pratamasari MA, Listiawan MY. Studi Retrospektif: Reaksi Kusta Tipe 1. *BIKKK - Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Periodical of Dermatology and Venereology* Vol. 27 / No. 2 / Agustus 2015

BAB 2

- Riset 2.1 Listiawan MY. Comparison of TLR2/1, NF- κ B p105/50, NF- κ B p65, and TNF- α expressions in the macrophages between multibacillary leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum signifying innate immune system activity. *Bali Med J.* 2019;8(1):347.
- Riset 2.2 De Barros B, Lambert SM, Shah M, Pai V V., Darlong J, Rozario BJ, et al. Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (MaPs in ENL) protocol: A double-blind randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2020;10(11); e037700
- Riset 2.3 Prameswari R, Listiawan MY PC. Peran TNF- α pada Imunopatogenesis ENL dan Kontribusinya.pdf. BIKKK - Berkala Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin - Period Dermatology Venereol. 2012;24:43–8
- Riset 2.4 Habibie DP, Listiawan MY. Penggunaan Thalidomide pada Pasien Lepra dengan Erythema Nodosum Leprosum yang Ketergantungan Steroid : Sebuah Laporan Kasus (The Use of Thalidomide in Steroid Dependent Nodosum Leprosum Leprosy Patient : A Case Report). Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology 2016;28(2);90-96
- Riset 2.5 Listiawan MY, Indramaya DI, Hidayati AN, Putri AI. Ekspresi TLR2 / 1 pada Makrofag Lesi Kulit Penderita ENL Expression of TLR2 / 1 on Macrophage Skin Lesions in ENL Patients. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology 2011;23(3);207–15
- Riset 2.6 Walker SL, Knight KL, Pai V V., Nicholls PG, Alinda M, Butlin CR, et al. The development of a severity scale for Erythema Nodosum Leprosum – the ENLIST ENL severity scale. *Lepr Rev.* 2016;87(3):332–46

BAB 3

- Riset 3.1 Walker SL, Knight KL, Pai V V., Nicholls PG, Alinda M, Butlin CR, et al. The development of a severity scale for Erythema Nodosum Leprosum – the ENLIST ENL severity scale. *Lepr Rev.* 2016;87(3):332–46
-
- Riset 3.2 De Barros B, Lambert SM, Shah M, Pai V V., Darlong J, Rozario BJ, et al. Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (MaPs in ENL) protocol: A double-blind randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2020;10(11); e037700
-
- Riset 3.3 Habibie DP, Listiawan MY. Penggunaan Thalidomide pada Pasien Lepra dengan Erythema Nodosum Leprosum yang Ketergantungan Steroid : Sebuah Laporan Kasus (The Use of Thalidomide in Steroid Dependent Nodosum Leprosum Leprosy Patient : A Case Report). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology* 2016;28(2);90-96
-
- Riset 3.4 Listiawan MY. Reaksi kusta tipe 2: diagnosis dan penatalaksanaanya. In: Prakoeswa CRS, Agusni I, Listiawan MY, editors. *Kapita Selekta penatalaksanaan morbus Hansen terkini.* Surabaya: dept/SMF. Ilmu kesehatan kulit dan kelamin fakultas kedokteran universitas airlangga/RSUD Dr. Soetomo. 2013. Hal.50-6
-



Situasi dan Permasalahan Reaksi *Erythema Nodosum Leprosum* di Dunia dan Indonesia

1.1 Pendahuluan

Kusta adalah infeksi kronis granulomatosa yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* yang menginfeksi jaringan mukokutaneus dan saraf perifer yang akan menyebabkan hilangnya sensasi pada kulit dengan atau tanpa lesi dermatologis dan dapat berkembang menjadi kecacatan selama penyakit masih berlangsung.¹ Data World Health Organization (WHO) tahun 2017 menunjukkan bahwa Indonesia adalah salah satu dari tiga negara dengan kasus kusta tertinggi di dunia. India, Brazil, dan Indonesia berkontribusi terhadap 80.2% kasus kusta baru di seluruh dunia. Di Indonesia terdapat sekitar 15.910 kasus. Selama 2015–2017, terdapat 3373 kasus baru di Jawa Timur, 1813 kasus baru di Jawa Barat, 1644 di Jawa Tengah dan 1091 di Sulawesi Selatan.² Namun perlu juga disadari bahwa data jumlah kasus di atas merupakan fenomena puncak gunung es karena kurangnya deteksi kasus. Pasien kusta sangat mungkin mengalami gangguan psikologis yang disebabkan sakitnya dengan adanya mitos di masyarakat yang menganggap kusta merupakan penyakit ‘kutukan’. Hal ini menyebabkan pasien dikucilkan dan terlambat datang berobat

ke tenaga kesehatan. Tidak jarang pasien datang berobat pertama kali bila sudah disertai dengan disabilitas yang nyata atau komplikasi berat seperti reaksi kusta. Reaksi kusta ini merupakan berbagai gejala dan tanda peradangan akut lesi kusta yang dapat dianggap sebagai bagian dari perjalanan penyakit kusta.

Reaksi kusta adalah suatu masalah yang sering terjadi, kemunculan inflamasi akut atau subakut secara imunologis yang dapat menyerang kulit, saraf, membran mukosa dan/atau bagian tubuh lainnya. Reaksi kusta dapat terjadi pada semua tipe kusta kecuali tipe *indeterminate*.^{1,3} Salah satu reaksi kusta adalah Eritema Nodosum Leprosum (ENL). Eritema Nodosum Leprosum (ENL) adalah suatu komplikasi imunologis dari kusta *borderline lepromatous* (BL) dan *lepromatous leprosy* (LL).

1.2 Situasi dan Permasalahan Reaksi Kusta ENL di Dunia dan Indonesia

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai situasi dan permasalahan reaksi kusta ENL di dunia dan Indonesia.

Tabel 1.1 Studi literatur situasi dan permasalahan reaksi kusta ENL di dunia dan Indonesia.

| No | Peneliti | Penelitian |
|----|--|--|
| 1. | Salgado GC, Brito ACD, Salgado UI, Spencer JS, 2019 | Fitzpatrick's Dermatology [2-Volume Set] (2019, McGraw-Hill Education) |
| 2. | Fitness J, Tosh K, Hill AVS, 2002 | Genetics of susceptibility to leprosy. Genes Immun. 2002;3(8):441-53. |
| 3. | Lockwood DNJ, Suneetha L, De Sagili K, van Chaduvula M, Mohammed I, van Brakel W, et al., 2011 | Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: Baseline results for the north indian infir cohort. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(12). |
| 4. | Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ., 2008 | Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. Royal society of Tropical Medicine and Hygiene. 2008;102:329 -37 |
| 5. | Sampaio EP, Oliveira RB, Warwick-Davies J, Neto RBF, Griffin GE, Shattock RJ., 2000 | T Cell-Monocyte Contact Enhances Tumor Necrosis Factor- α Production in Response to Mycobacterium leprae. Vol. 182, The Journal of Infectious Diseases. 2000. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|--|--|
| 6. | Global leprosy update, 2015 | 2015: time for action, accountability and inclusion. Relev épidémiologique Hebd / Sect d'hygiène du Secrétariat la Société des Nations = Wkly Epidemiol Rec / Heal Sect Secr Leag Nations. 2015;91:405-420. |
| 7. | Pocaterra L, Jain S, Reddy R., 2006 | Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11 years cohort study in Hyderabad India. Am J Trop Med Hyg. 2006;74:868-79. |
| 8. | Salgado CG, Barreto JG, da Silva MB, et al., 2016 | What do we actually know about leprosy worldwide? Lancet Infect Dis. 2016;16(7):778 |
| 9. | World Health Organization., 2020 | Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. Wkly Epidemiol Rec. 2020;95(36):417-40. |
| 10. | Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018. | Hapuskan Stigma dan Diskriminasi terhadap Kusta. InfoDatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2018. p. 1-11. |
| 11. | Listiawan M.Y., 2019 | Comparison of TLR2/1, NF-κB p105/50, NF-κB p65, and TNF-α expressions in the macrophages between multibacillary leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum signifying innate immune system activity. Bali Med J. 2019;8(1):347. |
| 12. | Pratiwi FD dan Agusni I., 2018 | Kelainan Sistematis Dan Laboratoris Pada Pasien Kusta Dengan Reaksi Tipe 2 (Erythema Nodosum Leprosum). Period Dermatology Venereol. 2018;30(1):18-25. |
| 13. | Fransisca C, Zulkarnain I, Ervianti E, Damayanti, Sari M, Budiono, Prakoeswa CRS, Alinda MD, Kusumaputra BH, Listiawan MY., 2021 | A Retrospective Study: Epidemiology, Onset, and Duration of Erythema Nodosum Leprosum in Surabaya, Indonesia. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Periodical of Dermatology and Venereology. 2021;33(1) |
| 14. | Pratamasari MA, Listiawan MY., 2015 | Studi Retrospektif: Reaksi Kusta Tipe 1. BIKKK - Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Periodical of Dermatology and Venereology Vol. 27 / No. 2 / Agustus 2015 |
| 15. | Feuth M, Brandsma JW, Faber WR, Bhattarai B, Feuth T, Anderson AM., 2008 | Erythema nodosum leprosum in Nepal: A retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. Lepr Rev 2008; 79(3): 254-69 |
| 16. | World Health Organization, 2018 | Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. 2018 |



Eritema Nodosum Leprosum (ENL) adalah suatu komplikasi imunologi kusta yang serius, menyebabkan peradangan pada kulit, saraf, dan organ lain. Penyebab dan faktor risiko ENL merupakan komplikasi reaksi kekebalan pada kusta. Hal ini sebagian disebabkan oleh respons hipersensitivitas tipe III yang muncul dengan deposisi antigen *M.leprae* dan antibodi kompleks.⁴ Kompleks ini beredar di darah dan dapat mengendap dalam jaringan, terutama di dinding pembuluh darah kecil dan menyebabkan vaskulitis,⁵ dan pelepasan enzim-enzim yang merusak jaringan di organ atau jaringan yang diserang oleh *M.leprae*. Selain itu sistem kekebalan tubuh mengaktifkan sel makrofag dan sel T yang menyerang dan membunuh bakteri.^{5,6} Peradangan ini ditandai dengan adanya nodul kemerahan di kulit yang teraba panas dan nyeri, neuritis, artralgia, dan gejala sistemik berupa malaise dan demam, secara histopatologi ditandai dengan adanya infiltrasi netrofil disekitar lesi dengan tanda peradangan kronis.^{5,6} ENL dapat menyebabkan kecacatan dan disabilitas sehingga kualitas hidup penderita menurun. Penanganan yang baik pada ENL akan menurunkan angka kecacatan. ENL dapat timbul pada sebelum dan saat pengobatan, bahkan setelah pengobatan.⁷ ENL dapat terjadi pada beberapa episode baik akut maupun kronik.^{6,8}

Epidemiologi Kusta Dunia

Definisi kusta telah berubah seiring waktu. Saat ini belum ada pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis kusta. Setelah pasien menyelesaikan terapi *multidrug*, individu biasanya dihapus dari daftar dan tidak lagi dianggap sebagai kasus, bahkan jika kecacatan dan episode reaksi berlanjut lama setelah pengobatan. Selama beberapa dekade, pengobatan kusta dilakukan terus-menerus dengan pemberian obat dapson saja (monoterapi), dan semua kasus yang menerima monoterapi dapson terdaftar dalam sistem. Karena pemberian terapi tersebut, prevalensi kusta tetap tinggi, dengan lebih dari 10 juta pasien terdaftar selama tahun 1980-an. Dengan penerapan *multidrug therapy* pada tahun 1982, pengobatan dipersingkat menjadi paling lama 2 tahun. Registri aktif kemudian berubah menjadi hanya mereka yang dirawat, sementara mereka yang menyelesaikan terapi

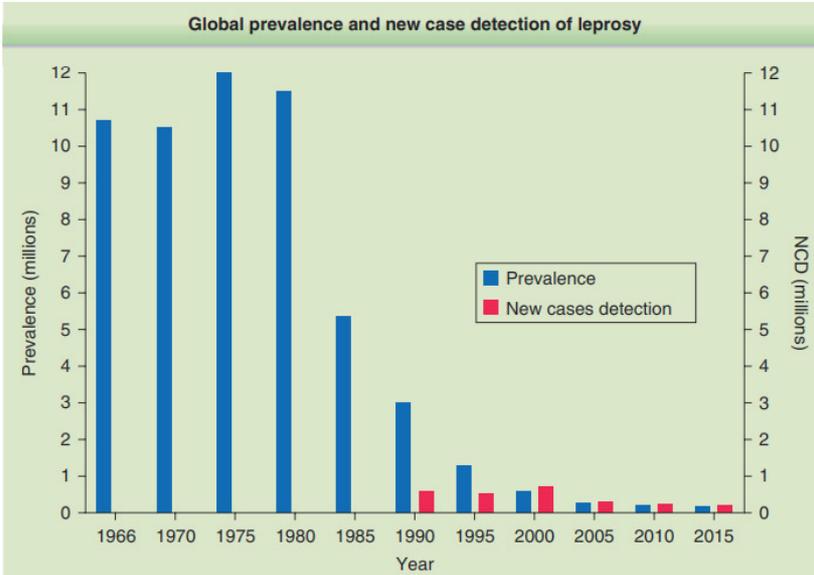
dihapus dari sistem. Efek bersihnya adalah bahwa dalam 20 tahun setelah pengenalan *multidrug therapy*, prevalensi kusta berkurang secara nyata lebih dari 85% meskipun tingkat deteksi kasus baru tetap relatif stabil pada angka lebih dari 200.000 di seluruh dunia selama hampir 10 tahun seperti pada Gambar 1.1.¹

Saat ini, indikator epidemiologi yang paling penting dari beban kusta adalah tingkat deteksi kasus baru berdasarkan negara, dan proporsi kasus pada anak-anak, pasien dengan kondisi multibasiler dan pasien yang memiliki disabilitas tingkat 2 (*grade 2 disability* atau G2D), menunjukkan diagnosis yang terlambat.⁹ Meskipun India memiliki jumlah tertinggi kasus kusta di dunia, Brazil memiliki tingkat deteksi kasus baru tertinggi di antara semua negara seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.2.⁹ Namun, ketika melihat 2 parameter paling signifikan lainnya, persentase kasus pada anak-anak (Gambar 1.3) dan pasien yang memiliki disabilitas tingkat 2 (Gambar 1.4), terdapat pergeseran yang jelas dengan sebagian besar negara pelapor tergolong tinggi atau sangat tinggi, sedangkan Brazil, India, dan Indonesia memiliki persentase sedang atau rendah.⁹ Meskipun 3 negara ini secara kolektif menyumbang >80% dari beban kusta global, jumlah besar kasus yang dilaporkan melemahkan persentase laporan anak dengan kusta dan pasien yang mengalami disabilitas tingkat 2, sementara negara-negara yang melaporkan kurang dari 1000 kasus baru per tahun umumnya memiliki tingkat yang jauh lebih tinggi untuk kedua kategori tersebut.⁹ Persentase yang tinggi atau sangat tinggi dari 2 parameter ini kemungkinan berarti bahwa anak-anak dan orang dewasa didiagnosis hanya ketika menunjukkan lesi patognomonik klasik kusta dan atau disabilitas yang mengindikasikan keterlambatan diagnosis.¹⁰

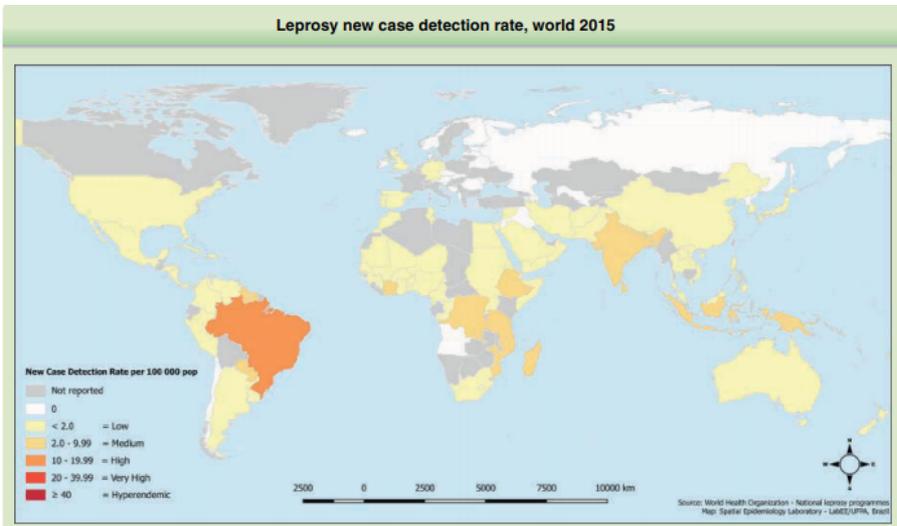
Gambar 1.1 menunjukkan evolusi historis dari prevalensi global dan deteksi kasus baru kusta. Upaya formal pertama untuk memperkirakan beban kusta global dilakukan oleh WHO pada tahun 1966, ketika beban kasus diperkirakan 10.786.000, di antaranya 60% tidak terdaftar untuk pengobatan. Deteksi global pertama kali dilaporkan pada tahun 1991, dengan 584.000 kasus baru terdeteksi di seluruh dunia pada tahun 1990. Saat ini, deteksi kasus baru adalah



salah satu indikator epidemiologi terpenting dari beban kusta, bersama dengan proporsi anak-anak dan proporsi disabilitas tingkat 2.⁹

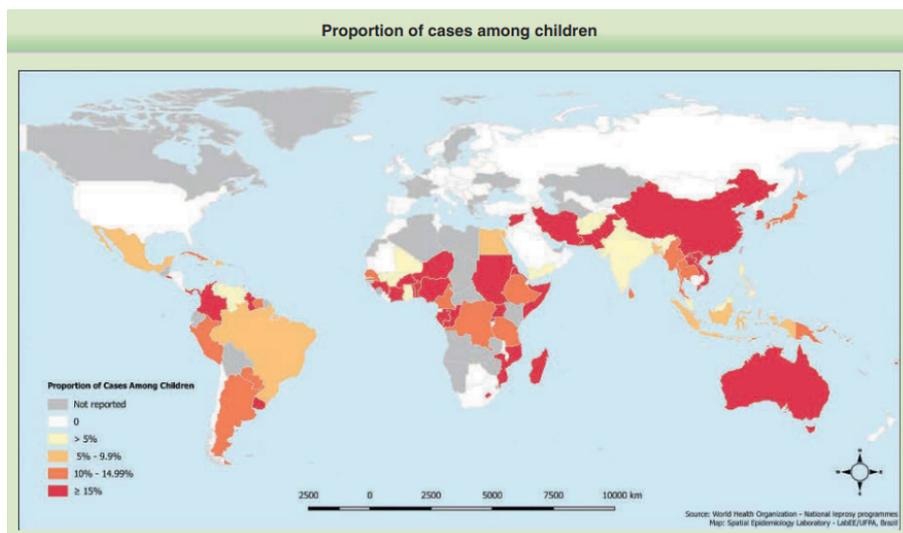


Gambar 1.1 Prevalensi global dan deteksi kasus baru kusta.⁹

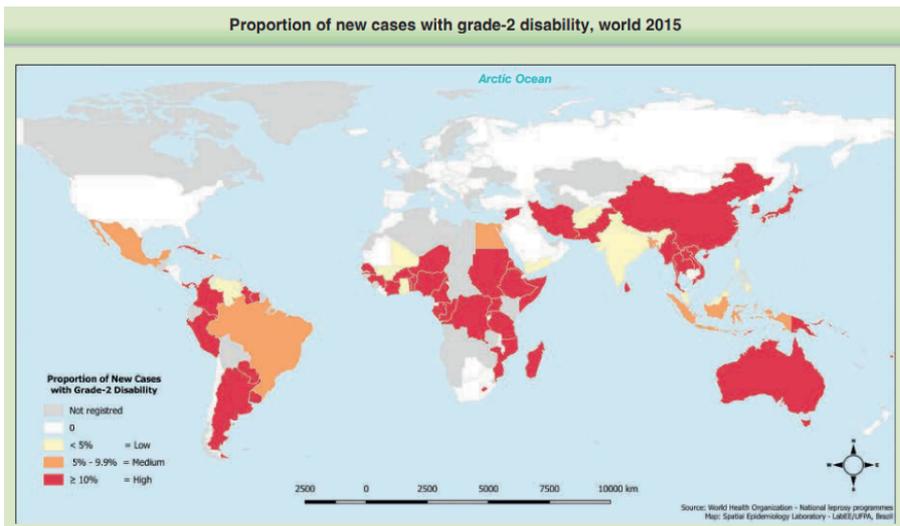


Gambar 1.2 Tingkat deteksi kasus baru kusta 2015.⁹

Gambar 1.2 menunjukkan tingkat deteksi kasus baru kusta per 100.000 penduduk di dunia pada tahun 2015. Lebih dari 210.000 kasus baru dilaporkan di 136 negara atau wilayah pada tahun 2015. India, Brazil, dan Indonesia menyumbang 81% dari beban global kusta. Tingkat deteksi kasus baru global adalah 3,2. Sedangkan Gambar 1.3 menunjukkan proporsi kasus kusta pada anak dibawah usia 15 tahun pada tahun 2015. Meskipun tidak ada klasifikasi khusus dari “rendah” hingga “tinggi” untuk indikator ini, namun parameter ini merupakan indikasi kuat dari sumber infeksi aktif di masyarakat tempat pasien tinggal. Proporsi kasus kusta baru dengan disabilitas derajat 2 saat diagnosis pada tahun 2015 ditunjukkan pada Gambar 1.4. Hal ini mencerminkan penundaan yang lama dalam diagnosis kusta, menyoroti kegagalan sistem pelayanan kesehatan dan kesenjangan dalam pendekatan untuk mengendalikan penyakit.⁹



Gambar 1.3 Proporsi kasus kusta anak tahun 2015.⁹



Gambar 1.4 Proporsi kasus kusta baru dengan disabilitas tingkat 2 tahun 2015.⁹

WHO telah mengumpulkan data prevalensi kusta setiap tahun, baik kasus kusta baru maupun yang telah mendapat terapi sampai selesai. Tingkat prevalensi kusta sebelumnya telah dihitung per 10.000 penduduk, tingkat deteksi kasus baru per 100.000 penduduk dan tingkat kecacatan tingkat-2 (*grade-2 disability, G2D*) dihitung per 1 juta penduduk. Atas dasar saran ahli, “1 juta penduduk” digunakan dalam laporan tersebut sebagai penyebut untuk semua angka (1 juta anak dalam kasus angka kusta anak). Rincian prevalensi, deteksi kasus baru dan prevalensi yang sesuai serta tingkat deteksi kasus baru per juta penduduk terbagi dalam beberapa regio WHO dijelaskan pada Tabel 1.2.¹¹

Prevalensi terdaftar kusta (point prevalensi), yaitu jumlah kasus berobat pada akhir tahun 2019, tercatat 177.175, dengan tingkat prevalensi yang sesuai 22,7 per 1 juta penduduk. Prevalensi ini didapatkan angka yang lebih rendah 7.063 kasus dibandingkan tahun 2018. Penurunan prevalensi terdaftar diamati di semua wilayah WHO kecuali Amerika, yang mengalami peningkatan dari 34.358 pada tahun 2018 menjadi 35.231 pada tahun 2019. Secara global, 202.185 kasus baru terdeteksi, dengan tingkat deteksi kasus baru 25,9 per 1 juta

Tabel 1.2 Prevalensi terdaftar kusta (akhir 2018) dan deteksi kasus baru pada 2019 menurut wilayah WHO.¹¹

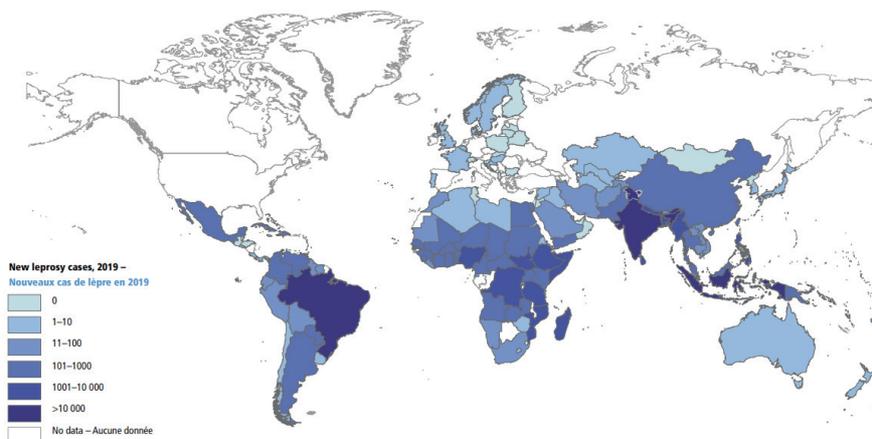
| Wilayah WHO | Jumlah kasus yang terdaftar pada akhir tahun | Tingkat prevalensi (per 1 juta penduduk) | Jumlah kasus baru yang terdeteksi | Tingkat deteksi kasus (per 1 juta populasi) |
|-------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| Afrika | 22.695 | 17,6 | 20.205 | 18 |
| Amerika | 35.231 | 34,7 | 29.936 | 29,5 |
| Mediterania Timur | 4.894 | 6,7 | 4.211 | 5,8 |
| Eropa | 18 | <0,1 | 42 | <0,1 |
| Asia Tenggara | 109.956 | 53,8 | 143.787 | 70,4 |
| Pasifik Barat | 4.381 | 2,3 | 4.004 | 2,1 |
| Dunia | 177.175 | 22,4 | 202.185 | 25,9 |

penduduk, mewakili penurunan global 6506 kasus. Penurunan diamati di semua wilayah WHO, tetapi terutama di Asia Tenggara, dengan penurunan 4708 kasus. Proporsi regional dari semua kasus baru pada tahun 2019 adalah 71,3% (143.787) di Asia Tenggara, 14,9% (29.936) di Amerika, 9,9% (20.205) di Afrika, 2,1% (4.211) di Mediterania Timur, 1,9% (4.004) di Pasifik Barat, dan 42 di Eropa.¹¹

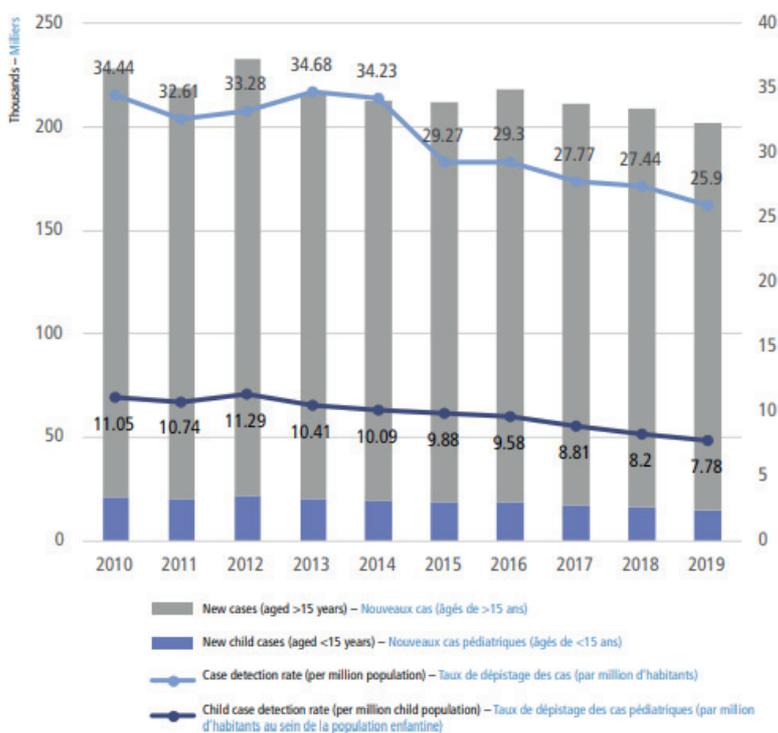
Penurunan jumlah kasus baru terjadi secara bertahap dan seragam selama 10 tahun terakhir, baik secara global maupun di wilayah WHO. Brazil, India, dan Indonesia melaporkan >10.000 kasus baru, sementara 13 negara lainnya (Bangladesh, Republik Demokratik Kongo, Ethiopia, Madagaskar, Mozambik, Myanmar, Nepal, Nigeria, Filipina, Somalia, Sudan Selatan, Sri Lanka, dan Republik Bersatu Tanzania) masing-masing melaporkan 1.000–10.000 kasus baru. Empat puluh lima negara melaporkan 0 kasus, dan 99 negara melaporkan <1000 kasus baru. Sebaran geografis kasus baru yang terdeteksi pada tahun 2019 disajikan pada peta Gambar 1.5.¹¹

Kasus anak secara tidak langsung menunjukkan penularan yang sedang berlangsung di masyarakat dan oleh karena itu harus dipantau secara ketat. Selama tahun pelaporan, ditemukan 14.981 kasus baru pada anak (<15 tahun) di antara 202.185 kasus, yaitu 7,4%. Tren proporsi kasus anak baru di antara semua kasus dianalisis selama 10 tahun terakhir dan ditunjukkan pada Gambar 1.6, dengan tingkat deteksi kasus baru per 1 juta penduduk dan tingkat deteksi kasus anak baru per 1 juta anak untuk periode yang sama.¹¹





Gambar 1.5 Distribusi geografis kasus leprosi baru, 2019.¹¹



Gambar 1.6 Tren jumlah dan tingkat kasus kusta baru yang terdeteksi secara global (semua kasus dan anak-anak), 2010–2019.¹¹

Kasus kusta baru pada anak menunjukkan tren penurunan pada Gambar 1.6, dari 20.648 pada tahun 2010 menjadi 14.981 pada tahun 2019 (berkurang 5667, atau 27%). Meskipun terjadi penurunan jumlah kasus baru pada periode yang sama (11,8%), penurunan lebih besar terjadi pada anak-anak (27%). Untuk pertama kalinya, jumlah kasus baru pada anak menuju angka <15.000, dan tingkat deteksi dihitung sebagai 7,8 per juta anak pada akhir 2019. Angka ini ditargetkan turun menjadi 0,8 per 1 juta anak pada tahun 2030 di "*Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals - a road map for neglected tropical diseases 2021-2030*" (*Road Map NTD 2030*). Tingkat deteksi kasus baru menunjukkan penurunan bertahap, dari 34,4 menjadi 25,9 per juta orang antara 2010 dan 2019.¹¹

Kehadiran G2D pada saat diagnosis secara tidak langsung menunjukkan keterlambatan deteksi, mungkin karena kurangnya kesadaran masyarakat tentang tanda-tanda awal kusta dan pentingnya mencari perawatan. Jumlah kasus G2D yang terdeteksi di wilayah WHO disajikan dalam Tabel 1.3 dan 1.4. Pada tahun 2019, 10.813 kasus baru dengan G2D dilaporkan secara global. Wilayah Asia Tenggara menyumbang 45% (4817), Afrika sebesar 26,8% (2932), Amerika sebesar 23% (2544), Mediterania Timur sebesar 2,3% (254) dan Pasifik Barat sebesar 2,4% (262), serta 4 kasus G2D baru terdeteksi di Eropa. Satu-satunya wilayah yang menunjukkan peningkatan adalah Amerika, dari 1940 pada tahun 2016 menjadi 2544 pada tahun 2019. Penurunan jumlah kasus G2D baru diamati di wilayah lain, yaitu dari 7538 menjadi 4817 di wilayah Asia Tenggara, dari 299 menjadi 254 di Mediterania Timur, dan dari 362 menjadi 262 di Pasifik Barat pada periode yang sama. Sedangkan jumlah kasus G2D baru di wilayah Afrika tetap stabil.¹¹

Tren kasus G2D baru menurut wilayah WHO pada periode yang sama juga menunjukkan penurunan yang signifikan, khususnya di wilayah Asia Tenggara, dari 8.792 pada tahun 2015 menjadi 4817 pada tahun 2019, hampir 45%. Hal ini memengaruhi penurunan kasus G2D baru secara global (dari 14.519 menjadi 10.813), didapatkan penurunan sebesar 26% (3.706 kasus G2D baru). Jumlah kasus G2D baru di Afrika dan Amerika telah berada di kisaran 2000-3000

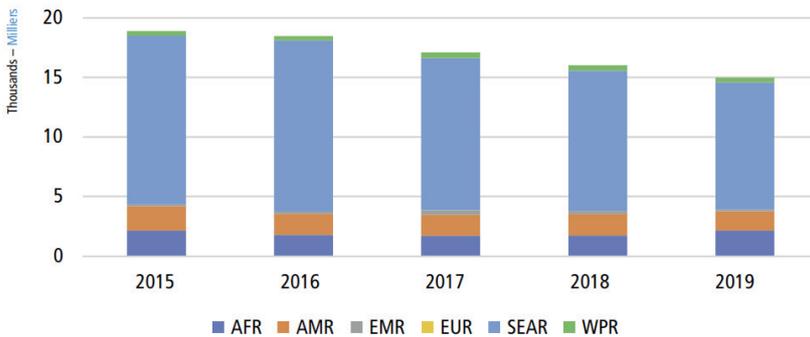
selama 5 tahun terakhir. Gambar 1.7 menunjukkan tren kasus anak baru yang terdeteksi antara tahun 2015 dan 2019 menurut wilayah WHO. Penurunan signifikan (24,8%) diamati di wilayah Asia Tenggara, dari 14.180 pada tahun 2015 menjadi 10.661 pada tahun 2019, yang memengaruhi penurunan global kasus anak (sebesar 21%).¹¹

Tabel 1.3 Tren kasus kusta baru dengan G2D di wilayah WHO tahun 2010–2014.¹¹

| Wilayah WHO | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Afrika | 2.685 | 1.817 | 3.069 | 2.560 | 2.705 |
| Amerika | 2.423 | 2.382 | 2.420 | 2.168 | 2.207 |
| Mediterania Timur | 729 | 382 | 340 | 219 | 300 |
| Eropa | | | | | |
| Asia Tenggara | 6.912 | 7.095 | 8.012 | 7.964 | 8.544 |
| Pasifik Barat | 526 | 549 | 568 | 386 | 343 |
| Dunia | 13.275 | 12.225 | 14.409 | 13.297 | 14.099 |

Tabel 1.4 Tren kasus kusta baru dengan G2D di wilayah WHO tahun 2015–2019.¹¹

| Wilayah WHO | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Afrika | 3.076 | 2.899 | 2.990 | 2.797 | 2.932 |
| Amerika | 2.022 | 1.940 | 2.150 | 2.324 | 2.544 |
| Mediterania Timur | 317 | 299 | 316 | 316 | 254 |
| Eropa | | 4 | 1 | 2 | 4 |
| Asia Tenggara | 8.792 | 7.538 | 6.513 | 5.626 | 4817 |
| Pasifik Barat | 312 | 362 | 299 | 258 | 262 |
| Dunia | 14.519 | 13.042 | 12.269 | 11.323 | 10.813 |



Gambar 1.7 Tren tingkat deteksi kasus baru kusta pada anak di wilayah WHO, 2015–2019.

AFR= Afrika; AMR= Amerika; EMR= Mediterania Timur; EUR= Eropa; SEAR= Asia Tenggara; WPR= Pasifik Barat.

Selama tahun 2020, 119 negara melaporkan 836 pasien *foreign-born*, 37 negara melaporkan satu atau lebih kasus *foreign-born*. Dari 846 kasus, 562 di Nepal, diikuti 75 kasus di Malaysia. Proporsi kasus *foreign-born* adalah 100% di 11 negara dan wilayah (Belgia, Belize, Chili, Prancis, Guam, Jepang, Malta, Persemakmuran Kepulauan Mariana Utara, Qatar, Republik Korea, dan Inggris). Data kekambuhan dan kasus *retreatment* diterima dari 116 negara, dengan total 3893 kasus dilaporkan sebagai kambuh setelah menyelesaikan *multidrug therapy* (MDT), dan 15.517 pasien telah memulai kembali pengobatan kusta. Brasil melaporkan jumlah kasus *retreated* yang tertinggi (6887), diikuti oleh India (5332). Analisis mendalam tentang perawatan ulang untuk menentukan alasan penghentian pengobatan akan meningkatkan kepatuhan dalam pengobatan, penggunaan obat yang efektif dan sampai batas tertentu, mencegah munculnya resistensi obat. Data yang tersedia menunjukkan bahwa dari 122.172 kasus kusta multibasiler pada kohort 2017, 108.668 (89,0%) menyelesaikan pengobatan penuh, sedangkan dari 71.264 kasus kusta pausibasiler yang terdeteksi pada tahun 2018, 67.324 (94,5%) menyelesaikan pengobatan.

Semua negara melaporkan beberapa dampak Covid-19 pada semua program kesehatan, termasuk untuk kusta. Penggunaan kembali staf kusta untuk membantu penanganan Covid-19 dan pembatasan perjalanan baik bagi tenaga kesehatan maupun pasien berdampak negatif terhadap pengendalian kusta. Maka dari itu, komitmen program nasional untuk mempertahankan layanan berkualitas tinggi bahkan di masa pandemi patut diberikan apresiasi.

Epidemiologi Kusta di Indonesia

Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan, Indonesia telah mencapai status eliminasi kusta <1 per 100.000 penduduk (<10 per 100.000 penduduk), pada tahun 2000. Setelah itu Indonesia masih bisa menurunkan angka kejadian kusta meskipun relatif lambat. Angka prevalensi kusta di Indonesia tahun 2017 sebesar 0,70 kasus

10.000 penduduk dan angka penemuan kasus baru sebesar 6,08 kasus per 100.000 penduduk. Selain itu, ada beberapa provinsi yang prevalensinya masih di atas 1 per 10.000 penduduk. Angka prevalensi ini belum bisa dinyatakan bebas kusta dan terjadi di 10 provinsi di Indonesia.¹²



Gambar 1.8 Jumlah dan tren baru kusta tahun 2013–2017.¹²

Sedangkan kasus baru kusta pada anak yang berusia 0–14 tahun selama periode 2013–2017, menunjukkan angka penemuan kasus baru tertinggi pada tahun 2013 sebesar 11,88 per 100.000 penduduk, seperti terlihat pada Gambar 1.9.

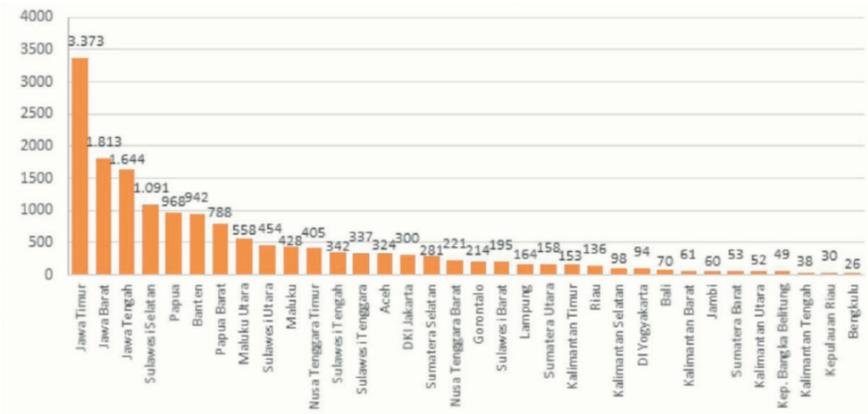
Kusta dibagi menjadi dua grup yakni beban kusta tinggi (*high burden*) dan beban kusta rendah (*low burden*) berdasarkan bebannya. Sebuah provinsi dikatakan masuk dalam kelompok *high burden* jika NCDR (*new case detection rate* atau angka penemuan kasus baru) menunjukkan angka >10 per 100.000 penduduk atau didapatkan jumlah kasus baru lebih dari 1.000, sedangkan dikatakan sebagai kelompok *low burden* jika NCDR didapatkan angka <10 per 100.000 penduduk atau jumlah kasus baru kurang dari 1.000 kasus.¹²



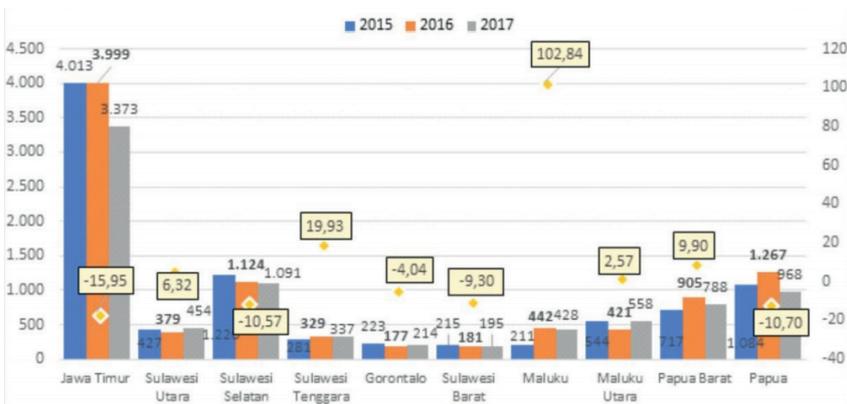
Gambar 1.9 Tren proporsi dan kasus baru kusta pada anak usia <15 tahun 2013–2017.¹²

Berdasarkan data jumlah kasus baru kusta dan NCDR per 100.000 penduduk per provinsi pada tahun 2015–2017, diketahui bahwa antara tahun 2015–2016 didapatkan 11 provinsi (32,35%) masuk dalam kelompok beban kusta tinggi. Sedangkan 23 provinsi lainnya (67,65%) masuk dalam kelompok beban kusta rendah. Daerah dengan beban kusta tinggi terutama didapatkan pada hampir seluruh provinsi di bagian timur Indonesia. Selama tahun 2015–2016, Provinsi Jawa Timur adalah satu-satunya provinsi di bagian barat Indonesia dengan beban kusta tinggi. Namun pada tahun 2017, Provinsi Jawa Timur mengalami penurunan kasus yang menjadikannya masuk dalam kategori angka beban kusta rendah, sehingga pada tahun 2017 hanya 10 provinsi yang masuk dalam kategori beban kusta tinggi.¹² Sedangkan kasus kusta pada anak menunjukkan beban kusta tinggi terdapat di 14 provinsi pada tahun 2015, 9 provinsi di tahun 2016, dan 11 provinsi tahun 2017. Persentase kasus baru kusta pada anak selama periode 2015–2017 secara nasional cenderung mengalami sedikit penurunan, dari sebelumnya pada tahun 2015 sebesar 11,22% menjadi 11,05% di tahun 2017.¹²

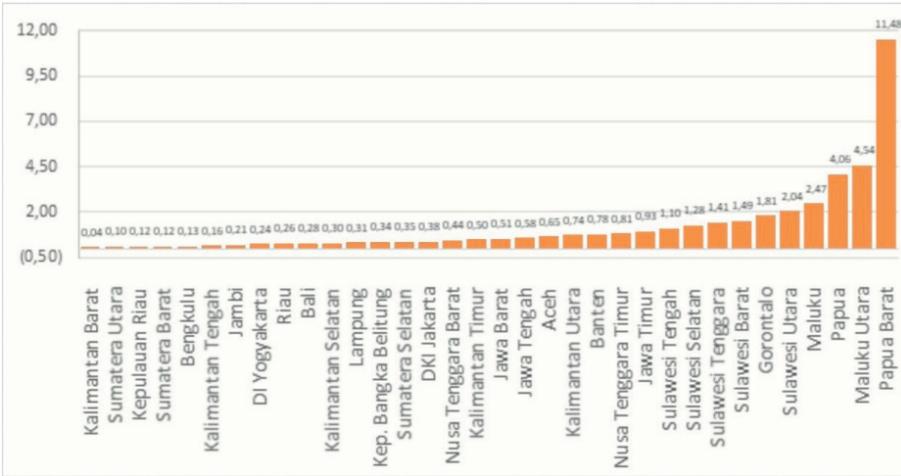
Seperti ditunjukkan pada Gambar 1.10, kasus baru kusta pada tahun 2017 terbanyak didapatkan di Provinsi Jawa Timur sebanyak 3.373 jiwa, Jawa Barat dengan 1.813 jiwa, Jawa Tengah dengan 1.644 jiwa, Papua sebanyak 968 jiwa, dan Sulawesi Selatan didapatkan 1.091 jiwa. Pada Gambar 1.11 dapat dilihat bahwa jumlah pasien kusta terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Timur pada periode 2015–2017, namun didapatkan penurunan kasus sebanyak 15.95%, sedangkan provinsi yang mengalami kenaikan jumlah pasien paling tinggi dalam periode 2015–2017 adalah Provinsi Maluku sebanyak 102.84%.¹²



Gambar 1.10 Kasus baru kusta menurut provinsi tahun 2017.¹²



Gambar 1.11 Proporsi dan tren penderita kusta baru di 10 provinsi tahun 2015–2017.¹²



Gambar 1.12 Angka prevalensi kusta per 10.000 penduduk menurut provinsi tahun 2017.¹²

Gambar 1.12 menunjukkan angka prevalensi kusta per 10.000 penduduk tahun 2017 menurut provinsi di Indonesia, dengan prevalensi terendah kasus didapatkan di Kalimantan Barat sebesar 0,04 dan prevalensi tertinggi kasus didapatkan di Papua Barat sebesar 11,48. Berdasarkan peta prevalensi kusta di Indonesia tahun 2016 dan 2017, didapatkan pada tahun 2016 penambahan provinsi yang mencapai eliminasi, yaitu Aceh dan Kalimantan Utara. Sedangkan 11 provinsi yang belum mencapai eliminasi di antaranya Papua Barat, Papua, Maluku Utara, Maluku, Sulawesi Selatan, Sulawesi Tenggara, Sulawesi Barat, Sulawesi Tengah, Gorontalo, Sulawesi Utara, dan Jawa Timur. Di tahun 2017, terdapat 10 provinsi yang belum mencapai eliminasi, yaitu Papua Barat, Papua, Maluku Utara, Maluku, Sulawesi Barat, Sulawesi Tenggara, Sulawesi Tengah, Gorontalo, Sulawesi Utara, dan Sulawesi Selatan.

Setiap tahunnya diperkirakan lebih dari 50.000 pasien kusta yang baru terdiagnosis memiliki risiko mengalami ENL yang akan muncul sebelum, selama, atau setelah pengobatan tuntas *multidrug therapy* (MDT).¹³ Studi dari Pratiwi & Agusni menunjukkan bahwa di RSUD Dr Soetomo selama tahun 2011–2013 didapatkan jumlah kunjungan

pasien baru sebanyak 434 pasien, dengan sebanyak 106 di antaranya mengalami reaksi ENL¹⁴ dan ditemukan 24% pasien kusta multibasiler (MB) mengalami reaksi ENL.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Fransisca *et al.*, menggambarkan prevalensi ENL yang relatif tinggi yaitu 28,8% pada seluruh penderita kusta dan 33% dari seluruh kasus MB di divisi Kusta pada tahun 2015–2017 seperti digambarkan pada Tabel 1.5.¹⁵ Prevalensi penderita ENL terus meningkat hampir setiap tahun, terutama di tahun 2017 (32% di 2015, 32% di 2016, 36% di 2017).¹⁵ Jumlah pasien baru yang berkunjung ke Divisi Leprosi pada tahun 2015–2017 (*mean*: 128) menurun dibandingkan tahun 2010–2013 (*mean*: 148) seperti ditunjukkan pada Tabel 1.6.¹⁶ Jumlah kunjungan yang berkurang dapat disebabkan oleh penurunan jumlah kasus baru kusta di Indonesia atau karena adanya Jaminan Kesehatan Nasional yang baru memberlakukan rujukan vertikal berdasarkan tingkat pelayanan kesehatan, dari fasilitas yang lebih rendah ke fasilitas yang lebih tinggi.¹⁵ Oleh karena itu, kasus kusta sebagian besar ditangani oleh dokter umum di fasilitas pelayanan kesehatan primer. Prevalensi ENL terus meningkat hampir setiap tahun meskipun terjadi penurunan jumlah kunjungan. Hal ini karena pasien dengan reaksi kusta seringkali dirujuk ke spesialis di fasilitas kesehatan yang lebih tinggi seperti di rumah sakit tempat dilakukannya penelitian di atas.¹⁵ Pada penelitian tersebut dilakukan periode pengamatan minimal 2 tahun dari data yang diperoleh pada tahun 2015–2017, termasuk 1 tahun pemberian MDT, dan periode minimal 1 tahun setelah *Release from treatment* (RFT) untuk mendapatkan informasi yang lebih akurat mengenai timbulnya ENL yang sering terjadi dalam 1–3 tahun sejak MDT diberikan atau setelah RFT.¹⁷

Tabel 1.5 Distribusi pasien kusta multibasiler dan pasien kusta multibasiler + ENL di Divisi Kusta RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2015–2017.¹⁵

| Pasien | 2015 (%) | 2016 (%) | 2017 (%) | Total (%) |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Kusta multibasiler | 124 (37.3) | 88 (26.5) | 120 (36.1) | 332 (86.2) |
| Kusta multibasiler+ENL | 40 (36) | 28 (25.2) | 43 (38.7) | 111 (28.8) |
| Divisi Kusta | 148 (38.4) | 101 (26.2) | 136 (35.3) | 385 (100) |

Tabel 1.6 Jumlah kunjungan pasien baru kusta di Divisi Kusta URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2010–2013.¹⁶

| Pasien baru | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | Jumlah |
|----------------------------|------|------|------|------|--------|
| Divisi Kusta | 160 | 141 | 144 | 149 | 594 |
| Kusta dengan reaksi tipe 1 | 25 | 32 | 33 | 27 | 117 |
| Kusta dengan reaksi tipe 2 | 38 | 39 | 38 | 42 | 157 |
| Kusta non reaksi | 97 | 70 | 73 | 80 | 320 |

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa onset ENL paling banyak terjadi pada tahun pertama pemberian MDT, seperti yang diamati pada 44 pasien (39,6%), diikuti oleh 41 pasien (36,9%) setelah RFT, dan onset terakhir adalah 4 tahun setelahnya administrasi MDT.¹⁵ Hasil ini konsisten dengan penelitian lain yang melaporkan bahwa ENL lebih sering terjadi selama pemberian MDT dan RFT.^{15,17} Temuan penelitian menunjukkan bahwa studi observasional jangka pendek kurang efektif karena pasien yang tidak mengalami reaksi pada tahun pertama akan dicatat sebagai pasien tanpa ENL.¹⁵ Oleh karena itu, penelitian dengan waktu pengamatan jangka panjang adalah yang terbaik karena kusta adalah penyakit kronis dengan terapi jangka panjang, dan reaksi kusta dapat terjadi terlambat setelah RFT.¹⁵ Temuan ini juga menekankan pentingnya pengetahuan tentang onset ENL untuk memberikan pemantauan yang lebih baik dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.¹⁵

Tabel 1.7 Distribusi onset ENL pada pasien kusta multibasiler di Divisi Kusta RSUD Dr Soetomo Surabaya tahun 2015–2017.¹⁵

| MDT status | 2015 (%) | 2016 (%) | 2017 (%) | Total (%) |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Sebelum MDT | 7 (6.3) | 2 (1.8) | 9 (8.2) | 18 (16.3) |
| MDT ≤6 | 15 (13.5) | 7 (6.3) | 11 (9.9) | 33 (29.7) |
| MDT >6 | 2 (1.8) | 4 (3.6) | 5 (4.5) | 11 (9.9) |
| RFT | 7 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 8 (7.2) |
| Tidak ada data | 40 (36) | 28 (25.2) | 43 (38.8) | 111 (100) |

Hasil evaluasi durasi dan kekambuhan menunjukkan bahwa sebagian besar pasien ENL mengalami reaksi kronis selama 6 bulan (59 pasien) lebih banyak dibandingkan yang mengalami reaksi

akut selama <6 bulan (26 pasien).¹⁵ Beberapa data tidak ditemukan (26 pasien) karena tidak diketahui onset reaksi pada pasien yang pernah mengalami reaksi sebelumnya (14 orang), dan pasien yang hanya berkunjung sekali dan tidak ada *follow up* (12 orang).¹⁵ Reaksi terpanjang berlangsung hingga 4,5 tahun, dan waktu antara episode pertama dan terakhir rata-rata 13 bulan (1–55 bulan).¹⁵

Tabel 1.8 Distribusi durasi ENL pada pasien kusta multibasiler di Divisi Kusta RSUD Dr. Soetomo Surabaya 2015-2017.

| Durasi | 2015 (%) | 2016 (%) | 2017 (%) | Total (%) |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <6 bulan | 6 (5.4) | 6 (5.4) | 14 (12.6) | 26 (23.4) |
| ≥6 bulan | 17 (15.3) | 16 (14.4) | 26 (23.5) | 59 (55) |
| Tidak ada data | 17 (15.3) | 6 (5.4) | 3 (2.7) | 26 (23.4) |
| Total | 40 (36) | 28 (25.2) | 43 (38.8) | 111 (100) |

Temuan yang menarik dalam penelitian tersebut adalah pasien dengan durasi reaksi yang lama yang terjadi selama 4,5 tahun, seorang pasien laki-laki berusia 28 tahun yang mengalami kusta tipe LL dengan ciri ENL kronis, dan memiliki riwayat koinfeksi berupa infeksi rongga mulut yaitu periodontitis, pada tahun pertama hingga kedua dengan pengabaian dan ketidakpatuhan selama pengobatan reaksi.¹⁵ Faktor-faktor yang berhubungan dengan durasi ENL yang lama belum banyak diteliti selain usia yang lebih muda dari 35 tahun dan ENL kronis lebih dari ENL multipel akut. Selain itu, infeksi dapat memperpanjang keadaan inflamasi, dan seiring dengan perilaku ketidakpatuhan pasien, durasi reaksi bisa terjadi lebih lama pula.¹⁵ Temuan ini menekankan bahwa pemantauan dan pendidikan untuk kontrol rutin, terutama pada pasien dengan ENL kronis, serta evaluasi dini dan pengobatan infeksi fokal atau sistemik sangat penting.¹⁵

MDT telah mengurangi jumlah kasus pengobatan, tetapi berdampak lebih kecil pada jumlah kasus baru. Penurunan jumlah kasus baru yang terlalu lambat di semua negara akan memerlukan intervensi seperti profilaksis pasca pajanan (*post-exposure prophylaxis* atau PEP) dengan rifampisin dosis tunggal (*single dose rifampicin* atau SDR), seperti yang direkomendasikan dalam pedoman WHO untuk diagnosis, pengobatan, dan pencegahan kusta,¹⁸ di samping deteksi

kasus yang diperkuat dan pelacakan kontak yang efektif. Pada akhir tahun 2019, jumlah kasus baru berkurang sebanyak 28.910 (antara tahun 2010 dan 2019), mewakili 1,3% setiap tahun.¹¹ Penurunan kasus baru sangat besar terjadi di Asia Tenggara.¹¹

Tinjauan terhadap penemuan kasus baru di tiga negara paling endemik menunjukkan bahwa jumlah kasus baru, proporsi kasus anak, dan kasus disabilitas kurang lebih tidak berubah di Brazil dan Indonesia selama 5 tahun terakhir.¹¹ Jumlah kasus baru kusta perempuan, anak, dan G2D di India berkurang rata-rata 5.000 setiap tahun.¹¹

Rancangan *Global Leprosy Strategy* untuk periode 2021–2030 sejalan dengan “*Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals – a road map for neglected tropical diseases 2021–2030*”. Tujuannya adalah eliminasi kusta pada tahun 2030, dengan target sebagai berikut: 120 negara dengan nol kasus asli, jumlah kasus baru berkurang menjadi sekitar 63.000, tingkat kasus G2D baru dikurangi menjadi 0,12 per 1 juta penduduk, dan tingkat deteksi kasus anak baru diturunkan menjadi 0,77 per 1 juta populasi anak.¹¹ Pencapaian target ini akan membutuhkan pendekatan inovatif selain mempertahankan deteksi kasus, pelacakan kontak, dan pengobatan. Pencapaian target tersebut mungkin sulit dengan alat yang saat ini digunakan untuk deteksi dan pengobatan kasus. Pengenalan PEP dengan SDR yang direkomendasikan dalam pedoman WHO untuk pengobatan diagnosis dan pencegahan,¹⁸ dapat memfasilitasi pencapaian target pada tahun 2030.¹¹

Kepemimpinan aktif oleh program nasional, keterlibatan yang berarti dari orang-orang yang terkena kusta, upaya bersama oleh semua pihak terkait, dan pasokan MDT serta rifampisin untuk PEP yang tidak terputus sangat penting untuk mempertahankan kemajuan menuju tujuan. Program nasional didorong untuk memulai PEP dengan SDR seperti yang direkomendasikan oleh WHO, sehingga kurva untuk deteksi kasus baru dapat segera diturunkan dengan cepat, karena saat ini sudah saatnya untuk meningkatkan inisiatif pencegahan untuk mencapai tujuan eliminasi kusta.¹¹

1.3 Kesimpulan

Kusta adalah infeksi kronis granulomatosa yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* yang menginfeksi jaringan mukokutaneus dan saraf perifer yang akan menyebabkan hilangnya sensasi pada kulit dengan atau tanpa lesi dermatologis dan dapat berkembang menjadi kecacatan selama penyakit masih berlangsung. Setiap tahunnya diperkirakan lebih dari 50.000 pasien kusta yang baru terdiagnosis memiliki risiko mengalami ENL yang akan muncul sebelum, selama, atau setelah pengobatan tuntas *multidrug therapy* (MDT). Hingga saat ini, Indonesia masih menjadi negara endemik kusta di dunia. Rancangan *Global Leprosy Strategy* untuk periode 2021–2030 sejalan dengan "*Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals – a road map for neglected tropical diseases 2021–2030*", dengan tujuan eliminasi kusta pada tahun 2030.

1.4 Tindak Lanjut

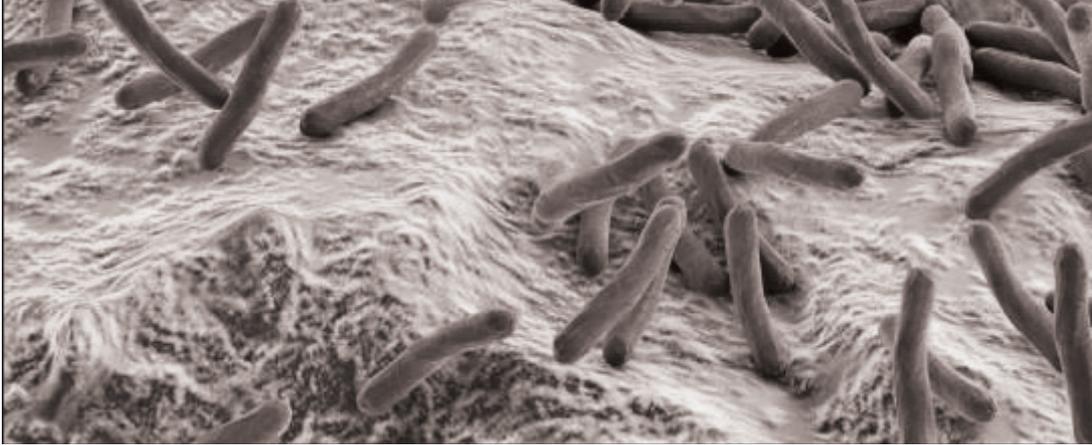
Sebagai 1 dari 3 negara yang memiliki status sebagai daerah endemik kusta di dunia, angka prevalensi kusta di Indonesia tahun 2017 didapatkan sebesar 0,70 kasus per 10.000 penduduk dan angka penemuan kasus baru sebesar 6,08 kasus per 100.000 penduduk. Data kusta dan reaksi kusta ENL dapat digunakan untuk pengumpulan data epidemiologi dengan cakupan lebih luas dan untuk riset selanjutnya. Sejalan dengan *Global Leprosy Strategy* periode 2021–2030 dengan tujuan eliminasi kusta tahun 2030, program nasional untuk memberantas kusta perlu melakukan pendekatan inovatif dengan mempertahankan deteksi kasus, pelacakan kontak, pengobatan, serta pengenalan PEP dan SDR.

Referensi

1. Salgado GC, Brito ACD, Salgado UI, Spencer JS. Fitzpatrick's Dermatology [2-Volume Set] (2019, McGraw-Hill Education).pdf.

2. Alinda MD, SG, RA, BHK, Reza N, Listiawan MY et al. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LEPROSY. *Period Dermatology Venereol J.* 2020;49–57.
3. Sanghi S. IAL Textbook of Leprosy. Vol. 66, Medical Journal Armed Forces India. 2010. p. 284.
4. Fitness J, Tosh K, Hill AVS. Genetics of susceptibility to leprosy. *Genes Immun.* 2002;3(8):441–53.
5. Lockwood DNJ, Suneetha L, De Sagili K, van Chaduvula M, Mohammed I, van Brakel W, et al. Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: Baseline results for the north indian infir cohort. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(12).
6. Kahawita IP, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. Vol. 102, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. No longer published by Elsevier; 2008. p. 329–37.
7. Sampaio EP, Oliveira RB, Warwick-Davies J, Neto RBF, Griffin GE, Shattock RJ. T Cell-Monocyte Contact Enhances Tumor Necrosis Factor- α Production in Response to Mycobacterium leprae. Vol. 182, The Journal of Infectious Diseases. 2000.
8. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: An 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(5):868–79.
9. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Relev épidémiologique Hebd / Sect d'hygiène du Secrétariat la Société des Nations = Wkly Epidemiol Rec / Heal Sect Secr Leag Nations.* 2015;91:405-420.
10. Salgado CG, Barreto JG, da Silva MB, et al. What do we actually know about leprosy worldwide? *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):778
11. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Wkly Epidemiol Rec.* 2020;95(36):417–40.
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hapuskan Stigma dan Diskriminasi terhadap Kusta. *InfoDatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.* 2018. p. 1–11.

13. Listiawan MY. Comparison of TLR2/1, NF- κ B p105/50, NF- κ B p65, and TNF- α expressions in the macrophages between multibacillary leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum signifying innate immune system activity. *Bali Med J*. 2019;8(1):347.
14. Pratiwi FD dan Agusni I. Kelainan Sistematis Dan Laboratoris Pada Pasien Kusta Dengan Reaksi Tipe 2 (Erythema Nodosum Leprosum). *Period Dermatology Venereol*. 2018;30(1):18–25.
15. Fransisca C, Zulkarnain I, Ervianti E, Damayanti, Sari M, Budiono, Prakoeswa CRS, Alinda MD, Kusumaputra BH, Listiawan MY. A Retrospective Study: Epidemiology, Onset, and Duration of Erythema Nodosum Leprosum in Surabaya, Indonesia. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology* Vol. 33 / No. 1 / April 2021
16. Pratamasari MA, Listiawan MY. Studi Retrospektif: Reaksi Kusta Tipe 1. *BIKKK - Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Periodical of Dermatology and Venereology* Vol. 27 / No. 2 / Agustus 2015
17. Feuth M, Brandsma JW, Faber WR, Bhattarai B, Feuth T, Anderson AM. Erythema nodosum leprosum in Nepal: A retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. *Lepr Rev* 2008; 79(3): 254–69.
18. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2018). Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>.



Imunopatogenesis dan Diagnosis Reaksi *Erythema Nodusum Leprosum* (ENL)

2.1 Pendahuluan

Reaksi kusta merupakan episode inflamasi akut dalam perjalanan penyakit yang kronik pada pasien kusta. Reaksi kusta dapat terjadi sebelum, selama, ataupun setelah pengobatan. Terdapat dua jenis reaksi kusta yakni Reaksi Tipe 1 (TR1) dan Reaksi Tipe 2 (TR2). Reaksi tipe 1 atau Reaksi Reversal (RR) terjadi pada pasien kusta tipe *Borderline* yakni *Borderline Lepromatosa* (BL), *Borderline Borderline* (BB), dan *Borderline Tuberkulosa* (BT).¹ Reaksi tipe 1 merupakan reaksi hipersensitivitas tipe lambat terhadap *M. leprae*. Antigen dari *M. leprae* yang mati akan bereaksi dengan limfosit T mencetuskan respons imunitas selular. Reaksi kusta tipe 1 (T1R) terjadi akibat perubahan keseimbangan antara imunitas selular dan basil *M. leprae* di kulit dan saraf, dengan respons dapat berupa *upgrading/reversal* (RR) atau *downgrading*.²

ENL yang merupakan suatu kelainan peradangan multisistem yang ditandai dengan lesi kulit nyeri yang luas, demam, *arthralgia*, *arthritis*, osteitis, daktilitis, limfadenitis, iritis, *orchitis*, dan neuritis. Saat meradang parah, lesi dapat mengalami ulserasi. ENL berdampak kepada pasien kusta LL hingga 50% dan 5–10% pada pasien kusta BL. Setiap tahunnya diperkirakan lebih dari 50.000 pasien kusta yang

baru terdiagnosis memiliki risiko mengalami ENL yang akan muncul sebelum, selama, atau setelah pengobatan tuntas *multidrug therapy* (MDT). Keadaan inflamasi pada ENL dapat menyebabkan morbiditas dan bahkan mortalitas.³

Reaksi ENL adalah respons hipersensitivitas tipe III yang muncul dengan deposisi imun kompleks dengan anti PGL-1 dan antibodi *anti-macrophage chemoattractant protein-1*. Selain itu, terjadi *upregulation* dari Th17, IL-6, IL-1 β , sIL2R, and sIL6R, penurunan respons T-reg, dan influx neutrofil ke dalam lesi. Selain itu, ENL dapat didahului dengan injeksi intradermal IFN- γ pada pasien kusta lepromatosa, terdapat peningkatan rasio CD4⁺/CD8⁺, peningkatan level TNF- α .¹ Peningkatan level TNF- α terjadi karena suatu mekanisme yang masih belum diketahui secara pasti. Peningkatan level TNF- α disinyalir diinduksi oleh dinding sel *M. leprae* yang dapat menstimulasi imunitas *innate*.³ Hal ini dapat terlihat dari pemeriksaan histologi pada lesi kulit ENL yang ditemukan adanya infiltrat neutrofil perivaskular hingga dermis dan subkutis. Selain itu, terdapat bukti aktivasi limfosit T dan makrofag serta ekspresi TNF- α .⁴

2.2 Imunopatogenesis dan Diagnosis Reaksi ENL

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai imunopatogenesis dan diagnosis reaksi ENL.

Tabel 2.1 Studi literatur mengenai imunopatogenesis dan diagnosis reaksi *Erythema Nodosum Leprosum* (ENL).

| No | Peneliti | Penelitian |
|----|-----------------------------|--|
| 1. | Listiawan MY. 2019. | Comparison of TLR2/1, NF- κ B p105/50, NF- κ B p65, and TNF- α expressions in the macrophages between multibacillary leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum signifying innate immune system activity. <i>Bali Medical Journal</i> 2019;8;347-53. |
| 2. | Abbas AK LA, Pilai S., 2007 | Cellular and Molecular Immunology (6th Edition). Beijing: Saunders Elsevier; 2007. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|--|---|
| 3. | Kaur I, Agnihotri N, Mehta M, Dogra S, Ganguly NK., 2001 | Tumor necrosis factor (TNF) production in leprosy patients. <i>Int J Lepr Other Mycobact Dis.</i> 2001;69(3):249-50. |
| 4. | Bochud PY, Hawn TR, Aderem A., 2003 | Cutting edge: a Tolllike receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. <i>Journal of immunology.</i> 2003;170(7):3451-4. |
| 5. | Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL., 2006 | The continuing challenges of leprosy. <i>Clinical microbiology reviews.</i> 2006;19(2):338-81. |
| 6. | Murphy K TP, Walpart M., 2008 | Janeway's Immunobiology (7th ed). New York: Garland Science; 2008. |
| 7. | Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, et al., 2003 | Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. <i>Nature medicine.</i> 2003;9(5):525-32. |
| 8. | Tripathi P AA., 2006 | NF- κ B Transcription Factor: A Key Player in The Generation of Immune Response. <i>Current Science.</i> 2006;90(4):519-31. |
| 9. | James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA NI., 2020 | Hansen disease. In: <i>Andrews diseases of the skin.</i> 13th ed. China; 2020. p. 336-47. |
| 10. | Kumar Kar H CA., 2017 | Leprosy reactions: pathogenesis and clinical features. In: Kumar B KH, editor. <i>IAL Textbook of leprosy.</i> 2nd ed. New Delhi: The Health Sciences Publisher; 2017; p. 416-38. |
| 11. | Prameswari R, Listiawan MY PC | Peran TNF- α pada Imunopatogenesis ENL dan Kontribusinya. <i>BIKKK - Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Period Dermatology Venereol.</i> 2012;24:43-8. |
| 12. | Habibie DP, Listiawan MY. | Penggunaan Thalidomide pada Pasien Lepra dengan Erythema Nodosum Leprosum yang Ketergantungan Steroid : Sebuah Laporan Kasus (The Use of Thalidomide in Steroid Dependent Nodosum Leprosum Leprosy Patient : A Case Report). <i>Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Periodical of Dermatology and Venereology</i> 2016;28(2); 90-96. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|---|--|
| 13. | Listiawan MY, Indramaya DI, Hidayati AN, Putri AI. 2011 | Ekspresi TLR2 / 1 pada Makrofag Lesi Kulit Penderita ENL Expression of TLR2 / 1 on Macrophage Skin Lesions in ENL Patients. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology 2011;23;207-15. |
| 14. | Fonseca AB de L, Simon M do V, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al., 2017 | The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. Infect Dis Poverty. 2017;6(1):1-8. |
| 15. | Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DNJ., 2017 | A systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. Front Immunol. 2017;8;233. |
| 16. | Bhat RM, Vaidya TP, 2020 | What is new in the pathogenesis and management of erythema nodosum leprosum. Indian Dermatol Online J. 2020;11(4):482. |
| 17. | Lee DJ, Li H, Ochoa MT, Tanaka M, Carbone RJ, Damoiseaux R, Burdick A, Sarno EN, Rea TH, Modlin RL., 2010 | Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. J Infect Dis. 2010;201(4):558-69. |
| 18. | Nath I., 2016 | Immunopathogenesis of Leprosy: A Model for T Cell Anergy. EMJ Dermatol. 2016;4:95-101 |
| 19. | Vieira AP, Trindade MÂB, Pagliari C, Avancini J, Sakai-Valente NY, Da Silva Duarte AJ, et al., 2016 | Development of type 2, but not type 1, leprosy reactions is associated with a severe reduction of circulating and in situ regulatory T-cells. Am J Trop Med Hyg. 2016;94(4):721-7. |
| 20. | Madan NK, Agarwal K, Chander R., 2011 | Serum cytokine profile in leprosy and its correlation with clinico-histopathological profile. Lepr Rev. 2011;82(4):371-83. |
| 21. | Iyer A, Hatta M, Usman R, Luiten S, Oskam L, Faber W, et al., 2007 | Serum levels of interferon- γ , tumour necrosis factor- α , soluble interleukin-6R and soluble cell activation markers for monitoring response to treatment of leprosy reactions. Clin Exp Immunol. 2007;150(2):210-6. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|---|---|
| 22. | Kaplan G, Mathur NK, Job CK, Nath I, Cohn ZA., 1989 | Effect of multiple interferon γ injections on the disposal of <i>Mycobacterium leprae</i> . Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(20):8073-7. |
| 23. | Gervasio MKR, Lizarondo FPJ, Dofitas BL., 2019 | Serum cytokines in erythema nodosum leprosum versus non-reactional leprosy: A systematic review and meta-analysis. Acta Med Philipp. 2019;53(2):142-51. |
| 24. | Antunes DE, Goulart IM, Lima MI, Alves PT, Tavares PC GL, 2019. | Differential Expression of IFN- γ , IL-10, TLR1, and TLR2 and Their Potential Effects on Downgrading Leprosy Reaction and Erythema Nodosum Leprosum. J Immunol Res 2019. 2019. |
| 25. | Salgado GC, Brito ACD, Salgado UI, Spencer JS., 2019 | Leprosy. In Fitzpatrick's Dermatology 9 th edition (2-Volume Set). McGraw-Hill Education 2019. |
| 26. | Dias AA, Silva CO, Santos JP, et al., 2016 | DNA sensing via TLR-9 constitutes a major innate immunity pathway activated during erythema nodosum leprosum. J Immunol. 2016;197(5):1905-1913. |
| 27. | Schmitz V, Prata RB, Barbosa MG, et al., 2016 | Expression of CD64 on circulating neutrophils favoring systemic inflammatory status in erythema nodosum leprosum. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(8):e0004955. |
| 28. | Hagge DA, Ray NA, Krahenbuhl JL, Adams LB., 2004 | An in vitro model for the lepromatous leprosy granuloma: fate of <i>Mycobacterium leprae</i> from target macrophages after interaction with normal and activated effector macrophages. Journal of immunology. 2004;172(12):7771- 9. |
| 29. | Madhzitov R J C J., 2000 | Innate Immunity. The New England Journal of Medicine. 2000. |
| 30. | Caamano J, Hunter CA., 2002 | NF-kappaB family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions. Clinical microbiology reviews. 2002;15(3):414- 29. |
| 31. | Reber L, Vermeulen L, Haegeman G, Frossard N., 2009 | Ser276 phosphorylation of NF-kB p65 by MSK1 controls SCF expression in inflammation. PloS one. 2009;4(2):e4393. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|--|--|
| 32. | van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Bast A., 2001 | Transcription factor NF- κ B as Potential Biomarker for Oxidative Stress. <i>British Journal of Nutrition</i> . 2001;86(Suppl 1): S121 – S7. |
| 33. | Santos DO CH, Buorguignon SC, Bastos OM, Rodrigues CR, van Heuverswyn H, Nery JA, Miranda A., 2006 | Expression of B7-1 Costimulatory Molecules in Patient with Multibacillary Leprosy and Reactional States. <i>Clinical and experimental dermatology</i> . 2006;32:75-80. |
| 34. | Abbas AK LA., 2011 | Basic Immunology (3rd ed). Beijing: Saunders Elsevier; 2011. |
| 35. | Rath D, Bhargava S, Kundu BK., 2014 | Leprosy Mimicking Common Rheumatologic Entities: A Trial for the Clinician in the Era of Biologics. <i>Case Rep Rheumatol</i> . 2014;2014:1–5. |
| 36. | Gupta L, Zanwar A, Wakhlu A, Agarwal V., 2016 | Leprosy in the rheumatology clinic: an update on this great mimic. <i>Int J Rheum Dis</i> . 2016;19(10):941–5. |
| 37. | Walker SL, Lebas E, Doni SN, Lockwood DNJ, Lambert SM., 2014 | The Mortality Associated with Erythema Nodosum Leprosum in Ethiopia: A Retrospective Hospital-Based Study. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> . 2014;8(3);e2690. |
| 38. | Walker SL, Knight KL, Pai V V., Nicholls PG, Alinda M, Butlin CR, et al., 2016 | The development of a severity scale for Erythema Nodosum Leprosum – the ENLIST ENL severity scale. <i>Lepr Rev</i> . 2016;87(3):332–46. |
| 39. | Walker SL, Sales AM, Butlin CR, Shah M, Maghanoy A, Lambert SM, et al., 2017 | A leprosy clinical severity scale for erythema nodosum leprosum: An international, multicentre validation study of the ENLIST ENL Severity Scale. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> . 2017;11(7):1–14. |
| 40. | Adhe V, Dongre A KU., 2012 | A retrospective analysis of histopathology of 64 cases of lepra reactions. <i>Indian J Dermatol</i> . 2012;2(57):114–7. |
| 41. | Hungund B, Kangle R, Pilli G, Chavan R, Dafale S., 2014 | Fine needle aspiration cytology of lymph node in erythema nodosum leprosum: A case report with review of literature. <i>J Mahatma Gandhi Inst Med Sci</i> . 2014;19(2):141. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|---|--|
| 42. | Gupta N, Shankernarayan NP, Dharmalingam K., 2010 | α 1-Acid glycoprotein as a putative biomarker for monitoring the development of the type II reactional stage of leprosy. <i>J Med Microbiol.</i> 2010;59(4):400-7. |
| 43. | Schmitz V, Tavares IF, Pignataro P, De Miranda Machado A, Dos Santos Pacheco F, Dos Santos JB, et al., 2019 | Neutrophils in leprosy. <i>Front Immunol.</i> 2019;10; 495. |
| 44. | Mendes MA, De Carvalho DS, Amadeu TP, Silva BJDA, Prata RBDS, Da Silva CO, et al., 2017 | Elevated Pentraxin-3 Concentrations in Patients with Leprosy: Potential Biomarker of Erythema Nodosum Leprosum. <i>J Infect Dis.</i> 2017;216(12):1635-43. |
| 45. | Negera E, Walker SL, Lema T, Aseffa A, Lockwood DN, Dockrell HM., 2018 | Complement C1q expression in Erythema nodosum leprosum. <i>PLoS Negl Trop Dis.</i> 2018;12(3):1-11. |
| 46. | Hungria EM, Bührer-Sékula S, de Oliveira RM, Aderaldo LC, Pontes A de A, Cruz R, et al., 2017 | Leprosy reactions: The predictive value of Mycobacterium leprae-specific serology evaluated in a Brazilian cohort of leprosy patients (U-MDT/CT-BR). <i>PLoS Negl Trop Dis.</i> 2017;11(2):1-17. |
| 47. | Pandhi D, Chhabra N., 2013 | New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol.</i> 2013;79(6):739-49. |
| 48. | Ozog DM, Liu A, Chaffins ML, Ormsby AH, Fincher EF, Chipps LK, et al., 2013 | Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser. <i>JAMA Dermatology.</i> 2013;149(1):50-7. |
| 49. | De Barros B, Lambert SM, Shah M, Pai V V., Darlong J, Rozario BJ, et al., 2020 | Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (MaPs in ENL) protocol: A double-blind randomised clinical trial. <i>BMJ Open.</i> 2020;10(11). |
| 50. | Naafs B., 2003 | Treatment duration of reversal reaction: A reappraisal. Back to the past. <i>Leprev.</i> 2003;74:328-36. |

Erythema Nodosum Leprosum (ENL)

ENL adalah komplikasi multisistem yang parah, inflamasi, nyeri, dan multisistem dari kusta lepromatosa. ENL menyebabkan morbiditas yang signifikan. Banyak penelitian mengenai kusta memelajari peran *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , sejenis sitokin yang disekresikan terutama oleh makrofag yang berperan dalam *innate immunity* untuk mengeradikasi bakteri.³ Fungsi utama TNF- α adalah untuk merangsang dan menarik neutrofil dan monosit ke tempat infeksi dan mengaktifkan makrofag dan neutrofil untuk mengatasi infeksi yang sedang terjadi.⁵ Kadar TNF- α pada kusta tipe multibasiler (MB) lebih rendah dibandingkan pada kusta tipe pausibasiler (PB), menunjukkan penurunan kemampuan melokalisasi infeksi.⁶ Mutasi pada reseptor membran tipe I yang berperan dalam *innate immunity* diduga menjadi penyebab penurunan TNF- α . Mutasi ini menyebabkan gangguan pada jalur sinyal yang menyebabkan ketidakmampuan untuk memproduksi TNF- α yang berfungsi untuk melokalisasi infeksi.⁷ Sebaliknya, pada kusta MB dengan ENL terjadi peningkatan sekresi TNF- α oleh faktor yang tidak diketahui mekanismenya.⁸ TNF- α juga dapat bertindak sebagai co-stimulator sel dendritik yang berperan sebagai *antigen-presenting cell* (APC), sehingga juga terlibat dalam imunitas yang didapat (*acquired immunity*).⁹ Sekresi TNF- α di ENL diduga diinduksi oleh bagian dinding sel *M. leprae* yang dapat merangsang imunitas bawaan tubuh manusia.

Penilaian ekspresi TNF- α dalam makrofag dapat berguna bagi pasien kusta untuk melokalisasi dan akhirnya mengeliminasi bakteri *M. leprae* dan sebagai faktor prognostik fungsi imun seluler.⁶ Gejala akut pada ENL diperkirakan menunjukkan peningkatan yang berlebihan dalam imunitas bawaan, direfleksikan oleh ekspresi *Toll-like Receptor-2/1* (TLR2/1) sebagai bagian dari jalur sinyal transduksi imunitas bawaan untuk menghasilkan TNF- α . *Triacylated Lipoprotein* (TLP) sebagai *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) *M. leprae* berfungsi sebagai ligan untuk salah satu *Pattern Recognition Receptors* (PRRs), yaitu TLR2/1 (reseptor pada makrofag dari imunitas bawaan pada jaringan kulit).¹⁰ Hal tersebut menginduksi ekspresi TNF- α , melalui jalur homodimer p65 Faktor Nuklir Kapha Beta (NF- κ B) dan heterodimer p105/50.¹¹

Imunopatogenesis dalam ENL

Reaksi tipe 2 dimediasi oleh kompleks imun dan terjadi pada kusta tipe LL dan sebagian tipe BL. Reaksi tipe 2 dapat berupa *Eritema Nodusum Leprosum* (ENL) dan Fenomena Lucio. Pada beberapa kepustakaan, fenomena lucio dikategorikan sebagai reaksi tipe 3.¹² Faktor risiko utama terjadinya ENL adalah kusta tipe LL/BL dan indeks bakterial (IB) yang tinggi (>4+). Faktor risiko lain adalah terapi antileprosi, usia <40 tahun, trauma, stres fisik dan psikis, imunisasi, tes Mantoux reaktif kuat, kehamilan dan melahirkan, ingesti potassium iodide serta infeksi sekunder oleh virus, streptococcal, malaria, dan parasite.¹³ Reaksi ENL dapat berlangsung akut, kronik, maupun rekuren. Sebagian besar penderita dengan ENL akan mengalami beberapa kali episode ENL. Reaksi ENL terjadi terutama dalam satu tahun pengobatan *Multi Drug Therapy* (MDT), tetapi dapat juga terjadi pada kusta yang tidak diobati.¹⁴

Reaksi ENL terjadi pada pasien dengan imunitas selular yang rendah namun memiliki respons imunitas humoral yang terjaga. Pada ENL ditemukan deposisi kompleks imun yang menyebabkan reaksi hipersensitivitas tipe III. Deposisi kompleks imun pada ENL tersusun atas antibodi imunoglobulin, komplemen, dan antigen *M.leprae*.¹⁵ Diduga aktivasi sel T dan pelepasan sitokin yang membunuh mikrobakterium menyebabkan pelepasan antigen spesifik yang bereaksi dengan antibodi dan membentuk kompleks imun. Pasien dengan indeks bakterial yang tinggi berisiko tinggi untuk menderita ENL karena semakin banyak kompleks imun yang terbentuk.¹⁶

Teori klasik yang mendasari patogenesis ENL adalah terjadinya fenomena Arthus, yakni pembentukan kompleks antigen-antibodi yang selanjutnya mengendap di sepanjang pembuluh darah dan menimbulkan vaskulitis.¹⁴ Ditemukan peningkatan TNF- α dan sitokin proinflamatorik lain, serta peningkatan rasio CD4/C8 di kulit dan darah perifer. Pemeriksaan histologi pada lesi kulit dengan ENL menunjukkan adanya infiltrat neutrofil perivaskular pada dermis dan subkutis. Peningkatan IL-4, IL-6, IL-8 yang merupakan kemokin konsisten dengan infiltrasi neutrofil yang patognomonik pada gambaran histologis ENL. Selain itu, peningkatan kadar IL-16, IL-17 juga ditemukan pada serum

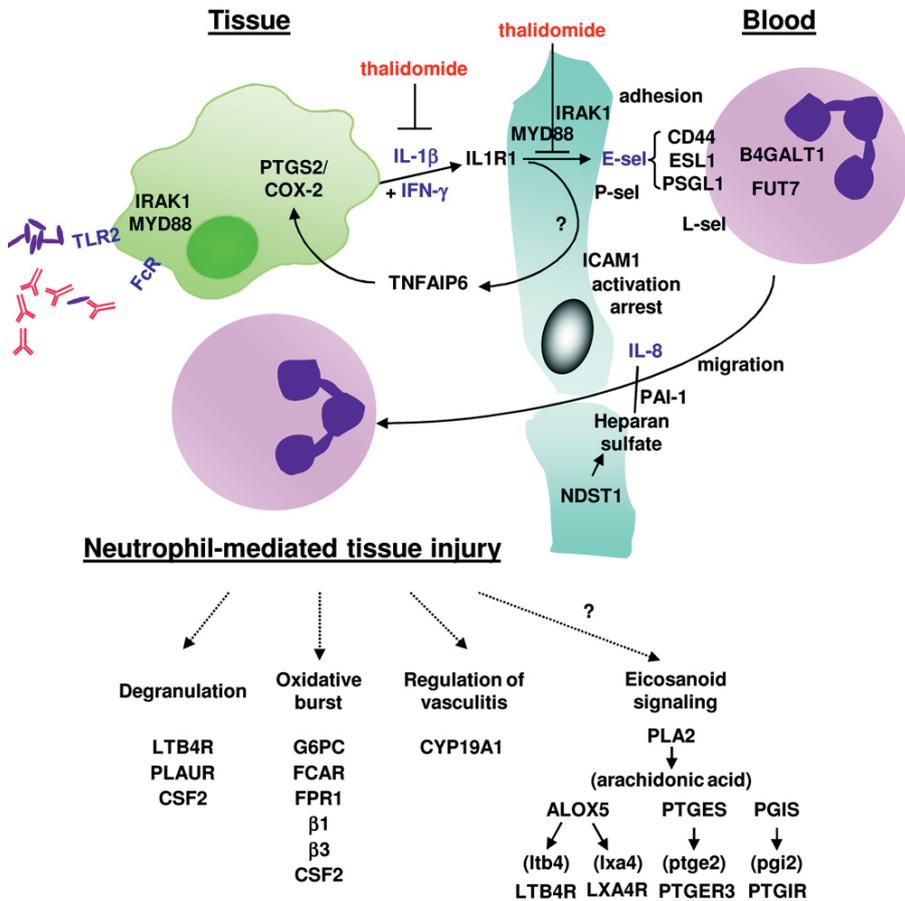
serta kulit pasien ENL.^{4,13} Beberapa faktor yang berpengaruh pada perkembangan ENL antara lain.

A. Neutrofil

Neutrofil berperan dalam sistem pertahanan tubuh melalui fungsi fagositosis, pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NET), dan sekresi peptide antimikroba.¹⁷ Neutrofil merupakan penanda histologis khas pada lesi kulit ENL. Respons neutrofil pada ENL disebabkan oleh peningkatan ekspresi E-selektin endotel, upregulasi reseptor CD64 neutrofil, dan lipopolisakarida (LPS) *M. leprae*.¹⁸ Ekspresi E-seletin ditemukan lebih tinggi pada kulit dengan ENL dibandingkan lesi kulit LL. Aktivasi *Toll Like Receptor* (TLR2/Fc) diduga mengaktivasi IL-1 β yang bersama dengan IFN menginduksi ekspresi E-selektin pada sel endotel. E-selektin tersebut kemudian menstimulasi migrasi neutrophil dan adhesinya pada endotel.¹⁷

Pada pasien ENL ditemukan peningkatan ekspresi CD64 neutrofil pada pasien dengan ENL dibandingkan pada pasien BL atau LL tanpa ENL. Penelitian tersebut melaporkan adanya hubungan antara ekspresi CD64 pada neutrofil terhadap tingkat keparahan pada ENL, di mana semakin tinggi ekspresi CD64 semakin berat ENL yang terjadi.¹⁷ Setelah pemberian MDT, pelepasan fragmen komponen intraselular *M. leprae* meningkatkan ekspresi CD64. Peningkatan ekspresi CD64 pada EBL diduga dipengaruhi oleh sitokin proinflamasi khususnya IFN- β dan GM-CSF.¹⁷ CD64 (FcyRI) merupakan reseptor permukaan pada neutrofil. Peningkatan CD64 menyebabkan pelepasan sitokin proinflamatorik yang berperan pada pathogenesis ENL. Belum dapat dipastikan apakah neutrofil yang menginisiasi reaksi ENL atau neutrofil hanya merupakan efektor yang direkrut pada lesi ENL akibat pelepasan kemokin IL-8.¹⁸

Pada Gambar 2.1, ditunjukkan program gen rekrutmen neutrofil dan cedera jaringan berdasarkan ekspresi gen dan data *in vitro*.¹⁹ Molekul dalam teks hitam mewakili yang ditambahkan ke jalur berdasarkan data *microarray*, sedangkan molekul/gen dalam teks biru memiliki data imunohistokimia dan/atau *in vitro* yang mendukung.¹⁹ Kompleks imun dan/atau komponen mikobakteri dapat mengaktifkan FcRs dan TLRs untuk menginduksi sitokin



Gambar 2.1 Peran Neutrofil pada ENL.¹⁹

pro-inflamasi seperti IL-8 dan IL-1 β .¹⁹ IL-1 β dalam kombinasi dengan IFN- γ menginduksi ekspresi E-selectin pada sel endotel, menghasilkan langkah pertama perekrutan neutrofil, adhesi, dan *rolling* di sepanjang dinding endotel.¹⁹ Langkah-langkah ini dihambat oleh thalidomide. Interaksi neutrofil dengan ICAM-1 serta aktivator yang dimediasi integrin lainnya menghasilkan penangkapan dan aktivasi.¹⁹ Glikosaminoglikan seperti heparan sulfat dan protein ekstraseluler seperti plasminogen activator inhibitor 1 mempromosikan presentasi kemokin seperti IL-8 pada

permukaan endotelium untuk memediasi aktivasi neutrofil dan kemotaksis, yang dihambat oleh komponen sekretori.¹⁹ Sebagai bagian dari respons imun bawaan terhadap infeksi mikroba, perekrutan neutrofil lokal dapat menyebabkan cedera jaringan saat jalur pertahanan inang dijalankan.¹⁹

B. Kompleks imun

Teori kompleks imun adalah teori tertua mengenai pathogenesis ENL yang melibatkan reaksi hipersensitivitas tipe III dengan deposisi kompleks imun pada pembuluh darah, serosa, dan glomerulus. Teori ini sesuai dengan gambaran vaskulitis dengan infiltrasi neutrofil pada gambaran histopatologis ENL.¹³ Pengobatan MDT, akan meningkatkan kadar antigen sirkulasi yang berasal dari bakteri yang mati, dan menginduksi terbentuknya antibodi. Kompleks imun yang terbentuk kemudian mengendap pada endotel dan menimbulkan gejala klinis ENL.²⁰

Meskipun kompleks imun terhadap PGL-1 dan MCP-1 ditemukan pada pasien ENL, tetapi kompleks imun tersebut juga beredar di sirkulasi pada pasien kusta BT/BL/LL tanpa reaksi. Hal tersebut menimbulkan keraguan apakah kompleks imun merupakan kausa primer atau hanya merupakan reaksi sekunder pada ENL.¹⁸

Kompleks antigen-antibodi terbentuk dari pengikatan molekul antibodi terhadap antigen *M. Leprae*, terutama *phenolic glycolipid-1* (PGL-1) dan *Major Cytosolic Protein I* (MCP-I). Berbeda dengan reaksi hipersensitivitas tipe III lainnya, pada beberapa penelitian ditemukan bahwa kompleks imun pada ENL juga terjadi pada ekstrasvaskular.¹⁷ Keterlibatan faktor genetik juga diduga berperan pada respons kompleks imun ENL. Pasien dengan alel homozigot C4B*Q0 mengalami defisiensi C4B dan berisiko lebih tinggi mengalami ENL. Defisiensi C4B menurunkan proses pembersihan kompleks imun yang memicu ENL.¹⁷

C. Sel limfosit T

Sel T berperan penting pada pathogenesis ENL. Pada pasien ENL terdapat peningkatan sel T CD4+, penurunan sel T CD8+, peningkatan rasio CD4+/CD8, penurunan sel Treg.¹⁸ Limfosit

sel T merupakan bagian dari respons imun adaptif. Spesifitas pengenalan antigen pada sel T diperantarai oleh *T-cell receptor* (TCR) yang akan dikenali oleh *major histocompatibility complex* (MHC) pada *antigen presenting cell* (APC) seperti sel B, makrofag, dan sel dendritik. Terdapat dua kelompok besar pada sel T yakni sel CD4 atau T-helper dan CD8 atau sel sitotoksik.¹⁷ Sel T-helper terbagi menjadi Th1, Th2, Th17, dan T *regulatory* (Treg) berdasarkan pola produksi sitokinnya.²¹

Pada umumnya, pada LL terjadi penurunan jumlah dan fungsi sel limfosit T. Meskipun demikian, pasien dengan reaksi ENL ternyata memiliki kadar sel T yang lebih tinggi daripada pasien dengan LL, walaupun kadarnya lebih rendah daripada kusta tipe tuberkuloid atau pada individu sehat.¹⁷ Pada tahap awal, terjadi peningkatan limfosit CD4+ minimal pada lesi ENL yang diperantai oleh Th2. Seiring progresi reaksi, jumlah limfosit tersebut meningkat melebihi aktivitas sel T CD8 yang mendominasi lesi LL.¹³ Pasien dengan ENL mengalami kenaikan jumlah sel T CD4+ dan penurunan sel T CD8+ sehingga terjadi peningkatan rasio CD4+/CD8+. Menurunnya partisipasi sel T sitotoksik ini diduga yang menyebabkan peningkatan produksi IgG dan deposisi kompleks imun.¹⁷ Supresi terhadap proliferasi dan aktivitas sel T limfosit juga dipengaruhi oleh Treg. Oleh karena itu, diduga penurunan Treg tersebut yang kemudian meningkatkan proporsi sel T CD4+ pada ENL. Peningkatan aktivitas Th17 juga ditemukan pada ENL, di mana Th17 menimbulkan respons inflamasi.¹⁷

Kadar Treg ditemukan lebih rendah pada pasien ENL. Viera *et al.*, melaporkan peningkatan IL-17+, penurunan Treg dan TGF- β pada pasien ENL.²² Sebaliknya, terjadi penurunan IL-17+, peningkatan Treg dan TGF- β pada pasien RR. Treg merupakan subpopulasi sel T yang bekerja memodulasi sistem imun, terutama dalam *self-tolerance* dan homeostasis. Treg merupakan sel CD4+ yang mengekspresikan reseptor CD25 (rantai α reseptor IL-2) dan faktor *forehead box protein P3* (FoxP30) yang berperan penting sebagai regulator perkembangan dan fungsi Treg. Pasien dengan

lepra anergi tipe BL/LL memiliki kadar Treg yang lebih rendah dibandingkan lepra tipe BT/TT.²²

D. *Innate immunity*

Gejala akut ENL mengindikasikan adanya respons berlebihan dari *innate immunity*. Sistem *innate immunity*, terutama *Toll-like reseptor* (TLR) 2/1 pada makrofag berperan penting dalam pertahanan terhadap *M. lepra*.¹⁵ Terjadinya ENL pada pengobatan juga disebabkan oleh peningkatan *innate immunity* akibat paparan *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dari *M. lepra* yang mati yang kemudian berikatan dengan ligan *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) yaitu reseptor TLR2/1 pada makrofag. Terapi MDT mengakibatkan fragmentasi *M. lepra* yang kemudian dilepaskan oleh makrofag terinfeksi, dan di fagositosis oleh makrofag baru yang kompeten melalui stimulasi TLR 2/1.³

TLR2/1 adalah reseptor transmembran yang merupakan bagian dari PRR yang berikatan dengan *Triacylated Lipoprotein* (TLP) *M. lepra* dan mengawali transduksi sinyal yang memulai kaskade inflamasi. Pasien tanpa reaksi ENL tidak mengekspresikan TLR2/1, hal tersebut diduga akibat inhibisi IL-3. Interleukin-4 merupakan kelompok sitokin yang dipengaruhi oleh Th2 sebagai respons imunitas humor.²⁰

Dalam kajian oleh Listiawan, dilakukan indentifikasi ekspresi TR 2/1, NF- κ B105/p50, NF- κ B65 dan TNF- α pada makrofag pasien kusta MB.^{3,20} Dalam penelitian tersebut ditemukan adanya perbedaan signifikan ekspresi TLR2/1, NF- κ B105/p50, NF- κ B65 dan TNF- α pada makrofag dermis pasien kusta MB dengan ENL dibandingkan yang tidak menderita ENL. Pada pasien kusta MB tanpa reaksi ENL tidak ditemukan ekspresi TLR 2/1, NF- κ B105/p50, NF- κ B65.^{3,20} Peningkatan TNF- α ditemukan pada pasien ENL maupun tanpa ENL, namun lebih signifikan pada pasien ENL.^{3,20} NF- κ B65 dan p105/p50 merupakan faktor transkripsi heterodimer dan homodimer yang berperan pada jalur sinyal TLR2/1 dalam sintesis mRNA TNF- α . ENL paling sering timbul terjadi dalam 6 bulan pengobatan MDT, diduga akibat munculnya fragmen bakteri yang terbentuk pada waktu tersebut dan kemudian berikatan sebagai ligan TLR2/1.^{3,20}

Studi genetik menunjukkan adanya hubungan antara *single nucleotide polimorfisme* (SNP) pada *innate immunity* seperti pada NOD2, *natural associated macrophage protein* (NRAMP1) dan TLR1 terhadap kejadian ENL. Penelitian terbaru di Brazil juga menemukan peningkatan TLR9. Stimulasi terhadap TLR9 diduga menyebabkan peningkatan TNF- α , IFN- γ , dan IL-6 yang berperan pada pathogenesis ENL1 β sedangkan antagonis TLR-9 menghambat sekresi sitokin proinflamasi. Inhibitor TLR-9 diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu strategi terapeutik dalam pengobatan ENL.¹⁷

E. Sitokin

Eksresi sitokin proinflamasi diketahui secara umum meningkat pada lesi kusta dengan reaksi, meliputi *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), IL-1 β , IFN- γ , TGF- β dan IL-12, IL-10. Secara umum, pada RR produksi sitokin sesuai dengan imunitas yang dimediasi Th1, sedangkan pada ENL oleh Th2. Pada ENL ditemukan ekspresi sitokin proinflamasi yang signifikan, yakni TNF- α , IFN- γ , IL-5, IL-10 dan IL-13, dan sitokin tersebut juga ditemukan menurun setelah pemberian terapi ENL.^{13,23} Pada pasien dengan ENL terjadi peningkatan respons imunitas selular yang diperantarai oleh Th1, ditandai dengan peningkatan TNF- α , IFN- γ .¹³

Hubungan antara TNF- α dan ENL telah lama diketahui. Adanya peningkatan TNF- α ini sangat penting terhadap pathogenesis terjadinya ENL serta terjadinya gejala sistemik yang timbul pada kondisi ini.¹⁹ Penelitian oleh Listiawan, menemukan kadar TNF- α yang meningkat lebih signifikan pada pasien LL dengan ENL.³ Peningkatan kadar TNF- α dan IL-6 pada ENL membuktikan bahwa respons imun selular berperan terhadap mekanisme terjadinya ENL. TNF- α dihasilkan oleh fagosit mononuklear, sel T yang teraktivasi, sel NK, dan sel *mast*. Reaksi akibat TNF- α terjadi lokal dan sistemik, protektif ataupun patologis, ditentukan oleh konsentrasi, durasi pajanan, dan ketersediaan mediator lain. Respons lokal menginisiasi respons inflamasi, memanggil dan mengaktivasi neutrofil dan monosit ke tempat infeksi untuk mengeliminasi pathogen, serta ekspresi *vascular cell adhesion molecule* (VCAM) yang menstimulasi sekresi kemokin dan IL-1 oleh

makrofag.¹⁴ Selain itu, TNF- α merupakan pyrogen yang dapat menjelaskan demam yang terjadi pada ENL. Komponen *M. lepra* seperti lipoarabinomannan, kompleks peptidoglikan mycolyl-arabinogalactan, dan muramyl dipeptide diketahui menstimulasi peningkatan TNF- α .¹⁸

Interferon- γ , TNF- α , dan IL-1 β telah dilaporkan berperan dalam mekanisme terjadinya reaksi kusta baik reaksi RR maupun ENL.¹⁴ Limfosit T dan sel NK memproduksi IFN- γ menstimulasi makrofag untuk meningkatkan sintesis TNF- α . Interferon- γ bekerja sama dengan TNF- α berperan dalam pembentukan granuloma. Interferon- γ menstimulasi produksi *reactive oxygen species* (ROS) oleh makrofag yang menghambat pertumbuhan mikrobakterium.¹⁴ Interferon- γ juga meningkatkan ekspresi E-selektin pada sel endotel, yang selanjutnya menyebabkan migrasi dan adesi neutrofil ke endotel vaskular.¹⁸

Beberapa penelitian melaporkan keterkaitan antara IFN- γ dan reaksi ENL. Pada reaksi ENL ditemukan peningkatan kadar IFN- γ .¹³ Penelitian oleh Lyer *et al.*, melaporkan peningkatan IFN- γ , TNF- α , dan IL-6 pada ENL dan penurunan sitokin tersebut setelah terapi kortikosteroid.²⁴ Studi eksperimental oleh Kaplan *et al.*, di Brazil melaporkan penyuntikan IFN- γ pada pasien kusta MB menyebabkan terjadinya reaksi ENL.²⁵ Madan *et al.*, melaporkan peningkatan IFN- γ pada pasien ENL dibandingkan pada pasien RR, walaupun peningkatan tersebut tidak signifikan secara statistik.²³ Sebaliknya, metanalisis Gervasio *et al.*, justru menyimpulkan adanya penurunan berkmana dari IFN- γ yang menunjukkan peningkatan respons Th2 pada ENL.²⁶ Studi oleh Antunes *et al.*, juga melaporkan kadar IFN- γ yang lebih tinggi pada pasien kusta nonreaksi dibandingkan pasien dengan reaksi.²⁷

Pasien dengan reaksi ENL mengekspresikan sitokin IL-10 yang lebih tinggi dibandingkan pasien kusta tanpa reaksi maupun dengan RR. Interleukin-10 dapat menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel limfosit B. Limfosit B yang teraktivasi kemudian akan menghasilkan sintesis immunoglobulin terhadap *M. lepra* yang merupakan komponen aktif dari kompleks imun yang terjadi pada ENL.²⁷

Ditemukan adanya peningkatan kadar reseptor IL-2 pada ENL. Interleukin-2 (IL-2) memiliki efek langsung terhadap sel limfosit T melalui kontak dengan reseptor IL-2 (IL2R). Interleukin-2 menstimulasi diferensiasi dan pembentukan memori pada sel limfosit T.¹⁷ Sitokin IL-4, IL-6, IL-8 merupakan faktor kemotaktik konsisten dengan infiltrasi neutrophil pada gambaran histologis ENL.¹³ Walaupun tidak konsisten, kadar serum IL-6 dan IL-1 β juga dilaporkan meningkat selama ENL.¹⁷ Peningkatan IL-6 ditemukan pada reaksi tipe 1 maupun reaksi tipe 2 tetap kadarnya lebih tinggi pada reaksi tipe 1.¹⁸

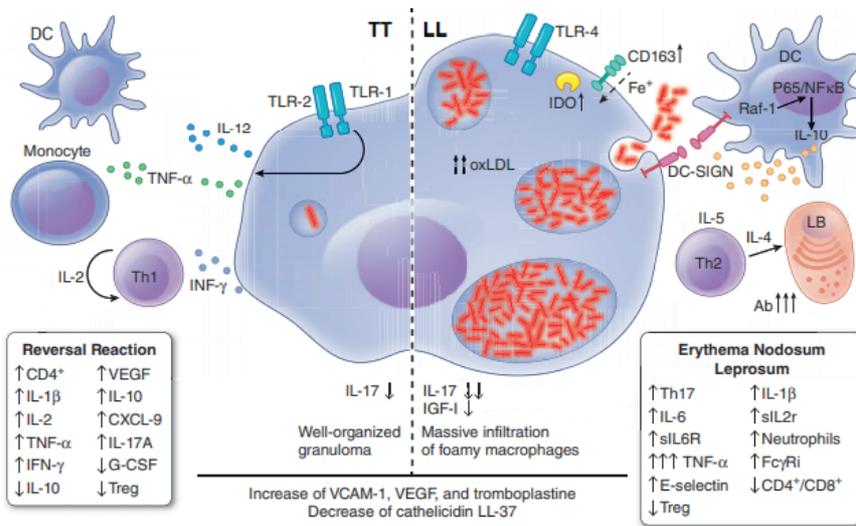
Interleukin-4 merupakan kelompok sitokin yang dipengaruhi oleh Th2 sebagai respons imunitas humoral. Interleukin-4 dan IL-10 memiliki efek immunoregulator yang buruk dengan menghambat proliferasi sel T, pelepasan sitokin Th1 dan antibodi.²⁶ Pada tipe lepromatosa terjadi peningkatan IL-4, IL-5, dan IL-10 yang diketahui menurunkan respons imun seluler dan produksi antibodi yang tinggi.³ Pada ENL, terdapat perbedaan pendapat mengenai kadar IL-4. Sebagian literatur menyebutkan adanya peningkatan IL-4 pada reaksi ENL yang sesuai dengan aktivasi Th2.^{13,15} Sementara, sebagian lainnya menunjukkan terjadi penurunan kadar IL-4 pada reaksi ENL akibat adanya pengaruh Th1.^{18,21}

Metaanalisis oleh Gervasio *et al.*, menyimpulkan adanya penurunan IL-17 yang signifikan pada pasien ENL.²⁶ Interleukin-17 dan IL-22 dihasilkan oleh Th17 yang teraktivasi, mencetuskan inflamasi dan destruksi. Interleukin-17 merupakan sitokin proinflamasi yang merekrut monosit dan neutrofil. Interleukin-17, dipengaruhi oleh IL-1 berikatan dengan reseptor permukaan sel dan menstimulasi respons Th-1 β menyebabkan stimulasi respons imunitas Th1.²⁶

F. Limfosit B dan imunoglobulin

Meskipun sel B tidak memiliki peran yang signifikan pada pathogenesis ENL, terdapat peningkatan jumlah Sel B yang mensekresi IgG1 dengan kadar IgG1 dan IgG3 spesifik *M. lepra* yang rendah.¹⁸ Penurunan kadar serum IgG1 dan IgG3 ditemukan pada pasien dengan ENL. Penurunan antibodi tersebut bukan disebabkan oleh disfungsi sel B. Pada ENL justru terjadi peningkatan

aktivitas sel B untuk sintesis polygonal IgG1. Penurunan IgG1 dan IgG3 tersebut diduga akibat deposisi antibodi pada kompleks imun di jaringan. Selain itu, juga ditemukan adanya peningkatan ekspresi CD64 yang merupakan *reseptor monomeric* terhadap IgG1 dan IgG2 pada permukaan neutrofil yang bersirkulasi.¹⁷



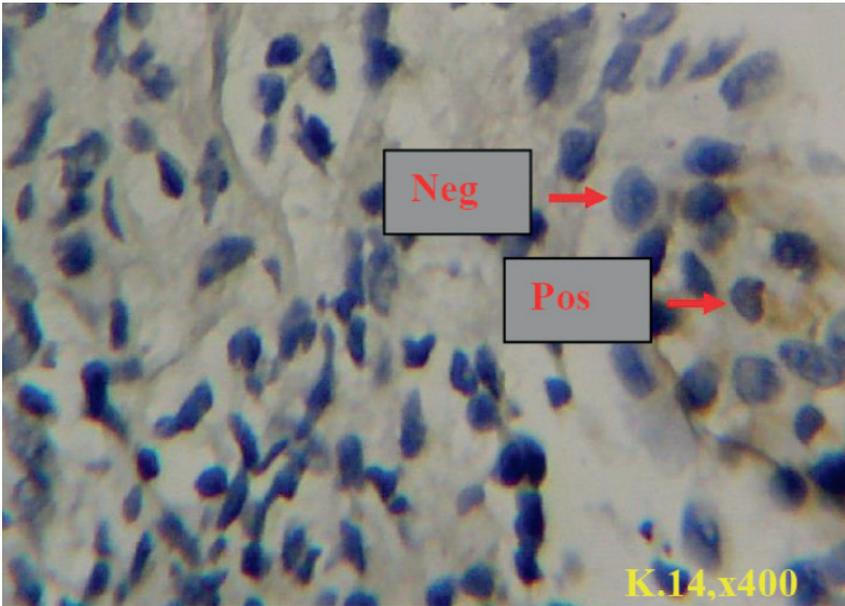
Gambar 2.2 Respons imun pada spektrum kusta MB dan PB.²⁸

ENL, suatu respons imunologis hipersensitivitas tipe III, terjadi dengan deposisi kompleks imun dengan antibodi anti-PGL-I dan antimonosit *chemoattractant* protein-1, upregulasi Th17, IL-6, IL-1β, sIL2R, dan sIL6R; penurunan respons Treg, dan masuknya neutrofil pada lesi seperti ditunjukkan pada Gambar 2.1.^{17,28} Selain itu, ENL dapat dimulai pada injeksi intradermal IFN-γ pada pasien kusta lepromatosa, terdapat peningkatan rasio CD4⁺/CD8⁺, ditemukan kadar serum TNF-α yang tinggi, dan penggunaan agonis TLR-9 menambah TNF-α, IL-6, dan IL-1β.^{28,29} E-selectin diekspresikan dalam pola vaskular, lebih tinggi pada ENL daripada pasien kusta *lepromatous nonreactional*, dan FcγRI meningkatkan neutrofil sirkulasi pasien ENL.^{19,30} Analisis ekspresi gen menunjukkan

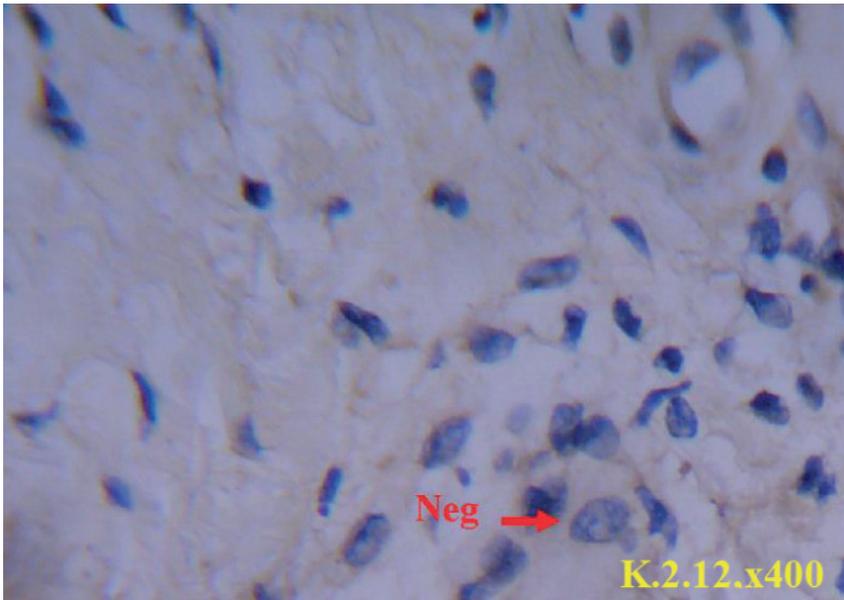
peningkatan ekspresi kelompok biologis “gerakan sel”, termasuk P-selectin, E-selectin, dan adhesi neutrofil ke sel endotel, dengan migrasi dan peradangan. Stimulasi *in vitro* dari TLR-2 menginduksi ekspresi IL-1 β dan FcR, yang bersama-sama dengan IFN- γ dan faktor stimulasi koloni makrofag granulosit, meningkatkan ekspresi E-selectin, dan meningkatkan adhesi neutrofil ke sel endotel.^{19,28}

Pada kajian yang dilakukan oleh Listiawan yang bertujuan untuk membandingkan ekspresi TLR2/1, NF- κ B p105/p50, NF- κ Bp65, dan TNF- α antara pasien MB dengan ENL dan tanpa ENL sebagai penanda keterlibatan sistem imun bawaan, membandingkan 21 subjek kusta MB tanpa ENL dan 21 subjek kusta MB dengan ENL.³ Dalam 21 kasus ENL, timbulnya gejala ENL dikaitkan dengan terapi multidrug (MDT). Sebagian besar subjek (61,9%) masih dalam pengobatan MDT, dan 8 kasus ENL (38,1%) ditemukan setelah pengobatan ke-12 dengan MDT. Tidak ada subjek dengan ENL yang belum menerima MDT.³

Pasien MB dengan ENL mengekspresikan antibodi monoklonal terhadap TLR/21, seperti terlihat pada Gambar 2.2, sampel dermis pasien menunjukkan reaksi positif terhadap TLR2/1 dalam makrofag (warna coklat), sedangkan yang negatif tidak (dengan perbesaran 400X). Sementara itu, pasien MB tanpa ENL tidak mengekspresikan antibodi monoklonal terhadap TLR/21, seperti terlihat pada Gambar 2.3, sampel dermis pasien tidak menunjukkan ekspresi TLR2/1 pada permukaan makrofag yang ditunjukkan dengan panah merah (dengan perbesaran 400x). Pada kelompok pasien MB dengan ENL, tiga pasien tidak mengekspresikan TLR2/1. Sampel yang mengekspresikan TLR2/1 menunjukkan jumlah makrofag yang bervariasi, mulai dari 1-8. Pada kelompok kontrol, tidak ada pasien yang mengekspresikan TLR2/1. Hasil uji Mann-Whitney U menunjukkan $Z = -5,278$ dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam ekspresi makrofag TLR2/1 antara pasien kusta MB dengan ENL dan tanpa ENL.³



Gambar 2.3 Sampel dermis diambil dari pasien kusta MB dengan ENL.³



Gambar 2.4 Sampel dermis diambil dari pasien kusta MB tanpa ENL.³

Adanya kompleks imun pada kusta MB disebabkan oleh peningkatan imunitas humoral.³ Peningkatan antibodi, bersama dengan antigen dari patogen, akan mengarah pada pembentukan kompleks imun dan menetap di jaringan. Antibodi ini, bersama dengan sitokin yang berasal dari makrofag baru (seperti IL-1) dan TNF- α , merupakan mekanisme patologis utama pada ENL. Adanya makrofag baru dan sekresi TNF- α membuka wawasan baru tentang peran imunitas bawaan dalam ENL. Makrofag pada kusta MB merupakan tempat multiplikasi dan sel inang utama bagi *M. leprae*.⁸

Banyak makrofag berubah bentuk menjadi sel kusta (sel Virchow) pada kusta MB.³ Sel-sel ini mungkin terbentuk dari degradasi bakteri yang tidak lengkap di dalam makrofag. Lapisan fosfolipid sel bakteri masih berada dalam sitoplasma makrofag, dan sel tampak sebagai sel kusta. Makrofag yang mengandung *M. leprae* tidak dapat diaktifkan, termasuk oleh sitokin IFN- γ , yang akan mengakibatkan meningkatnya patogen di dalam sel.³¹ Bagian kecil dari fragmen *M. leprae* ini (termasuk TLP) akan berfungsi sebagai *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs), juga mengaktifkan ligan TLR 2/1, yang merupakan bagian dari *Pattern Recognition Receptors* (PRR) dan mewakili fungsi imunitas bawaan.³

Dalam penelitian ini pada TLR2/1 (suatu heterodimer sebagai bagian dari PRRs) merupakan perwakilan dari salah satu mekanisme sistem imun bawaan yang dapat mengenali pola biokimia bakteri sebagai ligan.³ Ligan ini adalah bagian dari PAMP dan diekspresikan oleh agen patogen. Spesifisitas varietas TLR yang dikenal dalam menginisiasi respons terhadap ligan berbagai bakteri telah banyak diketahui. Fungsi aktivasi TLR adalah sebagai pengenalan langsung yang akan memulai respons imun bawaan, yang mengarah pada pengaturan proses fagositosis dan memulai aktivitas antibakteri. Juga, aktivasi TLR akan menyebabkan pelepasan berbagai sitokin dan diferensiasi sel dendrit yang belum matang, yang akan meningkatkan efisiensi sistem kekebalan bawaan.³

Triacylated lipoprotein (TLP) adalah PAMP dari *M. leprae* yang bertindak sebagai ligan TLR2/1. Sebagai PAMP, TLP memenuhi deskripsi spesifik, yaitu hanya diproduksi oleh mikroorganisme patogen (*M. leprae* dan *M. tuberculosis*), struktur penting dalam kehidupan mikobakteri,

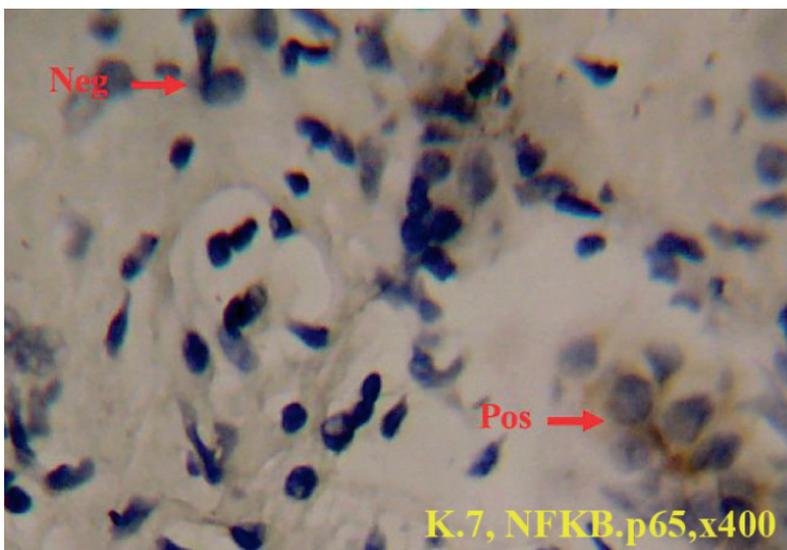
dan struktur yang terus-menerus dimiliki oleh sekelompok bakteri serupa.³² Dalam penelitian ini, diduga bahwa TLP dari *M. leprae*, yang terfragmentasi oleh pengobatan atau penyebab lain akan dilepaskan dari makrofag lama.³ Kemudian, mereka akan difagositosis oleh makrofag baru yang berfungsi sebagai *nonadherent peritoneal cells* (NAPC), melalui jalur reseptor alami yang berfungsi (TLR 2/1). Proses ini tidak terjadi pada kelompok kontrol yang tidak mengekspresikan TLR 2/1. Pada kelompok kontrol, ekspresi TLR2/1 dihambat oleh sitokin dominan dalam spektrum kusta MB (IL-4). IL-4 termasuk dalam kelompok sitokin Th2, kelompok sitokin yang bekerja sebagai respons imun humoral.¹⁰ Hal ini juga menjelaskan bahwa gejala ENL sering terjadi pada enam bulan pertama pengobatan dengan MDT16, yang diperkirakan merupakan waktu terjadinya fragmen TLP yang merupakan bagian dari bakteri dan bertindak sebagai ligan TLR2/1.³

Pada penelitian ini pula, didapatkan pula tiga sampel pasien ENL yang tidak mengekspresikan TLR2/1.³ Ketiga sampel tersebut merupakan pasien kusta dengan gejala klinis ENL dan riwayat lepas pengobatan (RFT). Hasil ini kemungkinan disebabkan oleh aktivasi TLR lain (seperti TLR2) atau heterodimer lain (seperti TLR2/6), yang juga berperan dalam reaksi inflamasi imunitas bawaan dengan ligan pada kusta yang berbeda.⁷ Diketahui bahwa faktor imunitas bawaan tidak hanya secara spesifik berperan dalam munculnya reaksi inflamasi akut, tetapi juga munculnya ENL. Contoh faktor non-spesifik adalah peran TLR lain selain TLR2/1, yang dapat dihasilkan melalui berbagai bakteri atau virus.³ Dengan demikian, peran bakteri gram positif atau gram negatif dapat merangsang aktivasi TLR. Hal ini adalah sesuatu yang harus diwaspadai dan harus dirawat untuk menghindari ekspresi TLR yang berlebihan dan untuk memungkinkan manajemen yang lebih baik untuk tingkat keparahan ENL.³

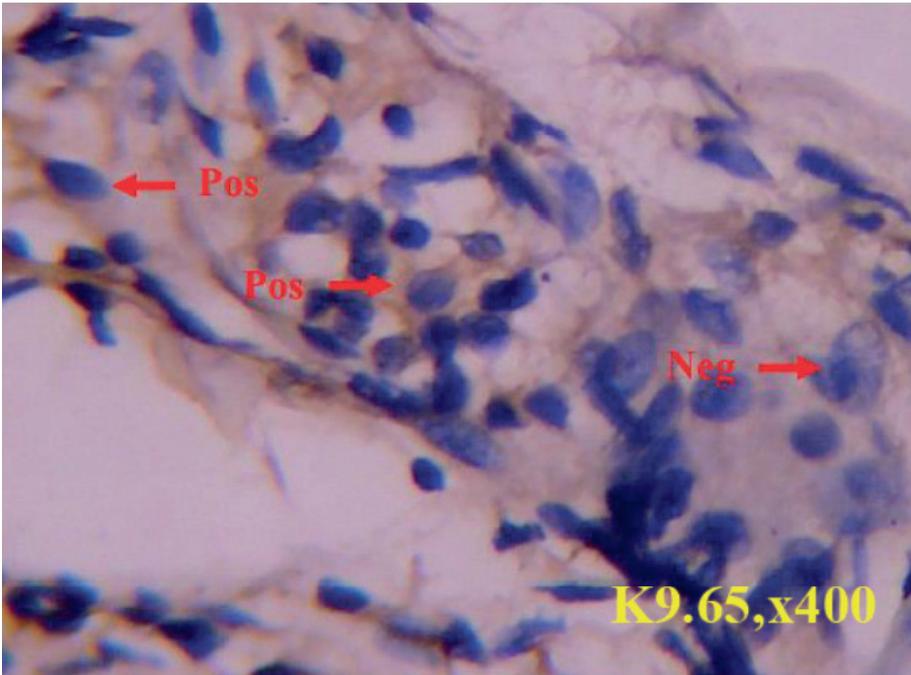
Gambar 2.4 menunjukkan perlawanan antibodi monoklonal terhadap *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B) p105/p50 yang diekspresikan oleh subjek dengan ENL tetapi tidak pada kelompok pembanding.³ Pada kelompok kusta ENL MB, penelitian juga menemukan ekspresi NF-

κ B p105/p50 dari semua sampel yang diperoleh, sedangkan pada kelompok kusta MB non-ENL tidak didapatkan ekspresi NF- κ B p105/p50. Hasil uji Mann-Whitney U menunjukkan $Z = -5.942$ dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), menunjukkan adanya perbedaan ekspresi makrofag NF- κ B p105/p50 yang bermakna antara penderita kusta MB dengan ENL dan tanpa ENL.³

Gambar 2.5 menunjukkan ekspresi antibodi monoklonal terhadap NF- κ B p65 pada subjek dengan ENL dengan reaksi positif ditunjukkan berwarna cokelat dan negatif ditunjukkan dengan panah merah (perbesaran 400X). Hasil pemeriksaan secara keseluruhan bervariasi. Pada subjek dengan ENL, ekspresi antibodi monoklonal terhadap NF- κ B ditemukan positif antara 4–20 makrofag, sementara satu sampel menunjukkan ekspresi negatif. Di sisi lain, subjek tanpa ENL tidak mengekspresikan antibodi monoklonal terhadap NF- κ B p65. Hasil uji Mann-Whitney U menunjukkan $Z = -5.709$ dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Hasil ini berarti terdapat perbedaan ekspresi NF- κ B p65 yang bermakna antara penderita kusta MB dengan ENL dan tanpa ENL pada makrofagnya.³



Gambar 2.5 Dermis pasien ENL menunjukkan ekspresi monoklonal antibodi terhadap NF- κ B p105/p50 (pembesaran 400X).³



Gambar 2.6 Sampel dari pasien ENL menunjukkan ekspresi NF-κB p65 positif (warna coklat) dan negatif (panah merah).³

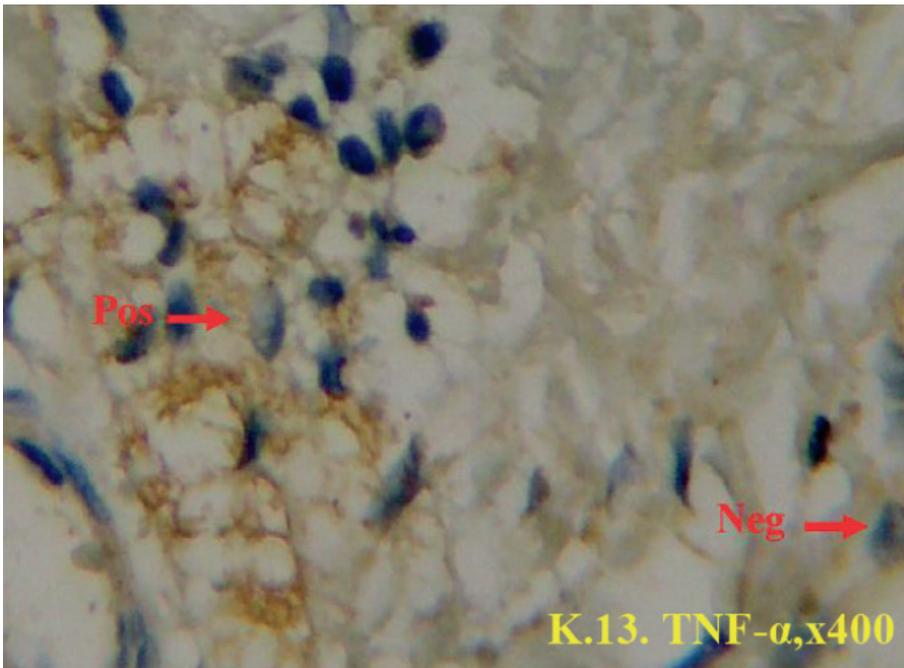
Pada subjek dengan ENL, semua makrofag mengekspresikan NF-κB p105/p50 dengan berbagai level, sedangkan pada kelompok kontrol tidak ada pasien yang mengekspresikan NF-κB p105/p50.³ Hasil ini menunjukkan bahwa pemecahan NF-κB p105/p50 penting untuk mengaktifkan faktor transkripsi dalam patogenesis ENL. Mann-Whitney U test yang dilakukan pada kedua kelompok menunjukkan perbedaan ekspresi NF-κB p105/p50 yang signifikan ($Z = -5.942$ dengan $p = 0,00$ [$p < 0,05$]). Hasil ini menunjukkan bahwa pemecahan NF-κB p105/p50 pada ENL berperan besar dan tidak terjadi pada kusta non-ENL.³ NF-κB mengambil bagian penting dalam proses inflamasi dan kekebalan dengan mengatur gen yang mengkode sitokin pro-inflamasi, molekul adhesi kemokin, faktor pertumbuhan dan berbagai enzim seperti *cyclo-oxygenase 2* (COX2) dan *nitric oxide synthase* (iNos) yang dapat diinduksi.¹¹

Dalam kajian tersebut, antibodi monoklonal yang digunakan adalah tipe primer yang mengandung fosfopeptida yang diturunkan dari NF- κ B manusia tetapi mengalami fosforilasi asam amino serin di situs 927. Dengan demikian, makrofag yang mengekspresikan p105/p50 monoklonal menunjukkan aktivasi faktor transkripsi konstitutif dengan berbagai derajat seperti yang terlihat pada subjek ENL. Di sisi lain, pada pasien tanpa ENL, NF- κ B p105/p50 tidak diekspresikan, menunjukkan bahwa faktor transkripsi ini tidak terlibat dalam infeksi yang disebabkan oleh *M. leprae*. Aktivasi NF- κ B1 menunjukkan aktivasi faktor transkripsi imunitas bawaan. Oleh karena makrofag yang mengekspresikan NF- κ B1 dapat diaktifkan dengan berbagai reseptor (termasuk TNF- α , IL-1, CD40L dan lipopolisakarida [LPS]), maka beberapa aktivasi non-reseptor atau reseptornya tidak diketahui, seperti stres oksidatif dan radiasi ultraviolet.³³ Penemuan aktivasi faktor transkripsi ini dapat digunakan untuk mencegah aktivasi NF- κ B yang berlebihan dengan menghindari berbagai ligan pengaktif dan menggunakan berbagai obat yang menekan aktivasi NF- κ B.³

NF- κ B p65 (juga dikenal sebagai protein RelA) berbeda dari p100/p50 dan memiliki peran khusus karena memiliki bagian yang disebut bagian aktivasi transkripsi dan dapat berfungsi sebagai homodimer atau heterodimer, dengan kelompok NF- κ B lain berfungsi sebagai faktor transkripsi. Diketahui bahwa heterodimer p50/RelA merupakan heterodimer yang paling sering ditemukan dalam hal menginduksi perlekatan NF- κ B pada DNA untuk memulai proses transkripsi. Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa pada 21 sampel ENL makrofag mengekspresikan RelA, sedangkan pada pasien kusta MB yang tidak memiliki ENL pada 21 makrofagnya tidak mengekspresikan RelA dengan perbedaan yang bermakna ($Z = -5.709$ dengan $p = 0,00$ [$p < 0,05$]).³

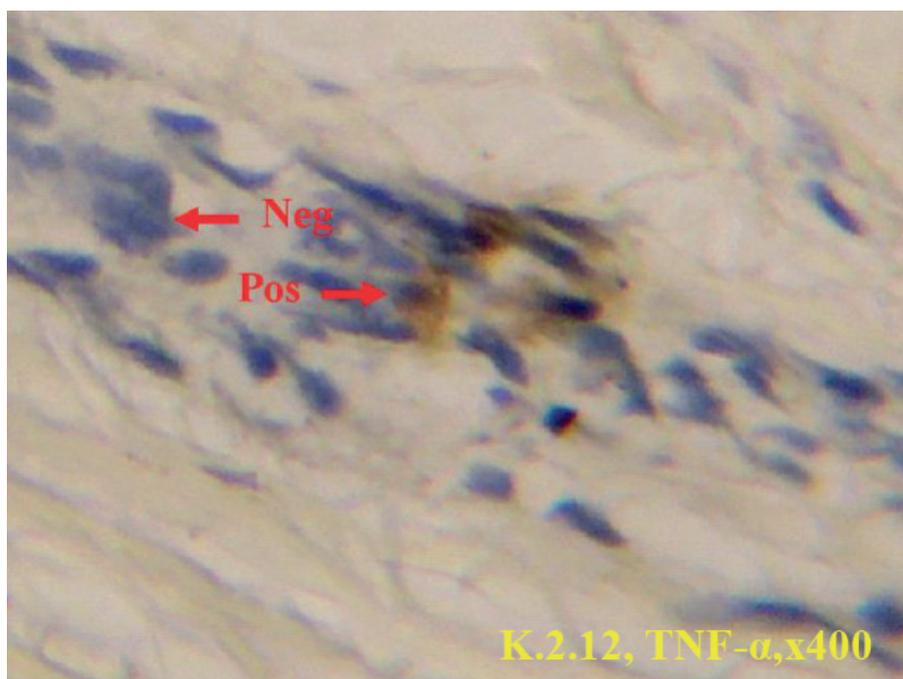
Gambar 2.6 dan 2.7 masing-masing menunjukkan ekspresi TNF- α pada subjek ENL dan non-ENL. Pada Gambar 2.7, ditunjukkan ekspresi antibodi monoklonal terhadap TNF- α pada pasien kusta MB non-ENL, dengan panah merah menunjuk pada makrofag yang mengekspresikan TNF- α dengan reaksi positif (berwarna cokelat)

dan negatif (perbesaran 400X). Dari hasil seluruh sampel pasien dengan ENL, didapatkan 20 subjek positif dengan tingkat ekspresi bervariasi dari 1-39 makrofag. Sementara itu, kelompok non-ENL memiliki tiga pasien yang ekspresinya positif untuk TNF- α . Hasil Mann-Whitney U test menunjukkan $Z = -4,77$, dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Hasil ini berarti terdapat perbedaan ekspresi TNF- α yang bermakna antara pasien kusta MB dengan ENL dan tanpa ENL.³



Gambar 2.7 Ekspresi antibodi monoklonal terhadap TNF- α pada lapisan dermis pasien ENL (perbesaran 400X).³

TNF- α dapat mengaktifkan jalur atipikal, melalui enzim CK2.³⁴ TNF- α juga merupakan penanda reaksi ENL, sehingga peningkatannya akan semakin memperburuk reaksi ENL yang terjadi. Penekanan produksi TNF- α diperlukan untuk mengontrol keparahan reaksi ENL. Secara umum, aktivasi NF- κ B juga merupakan biomarker potensial untuk stres oksidatif.³⁵ Terkait dengan pengetahuan



Gambar 2.8 Ekspresi antibodi monoklonal terhadap TNF- α pada pasien kusta MB non-ENL (perbesaran 400X).³

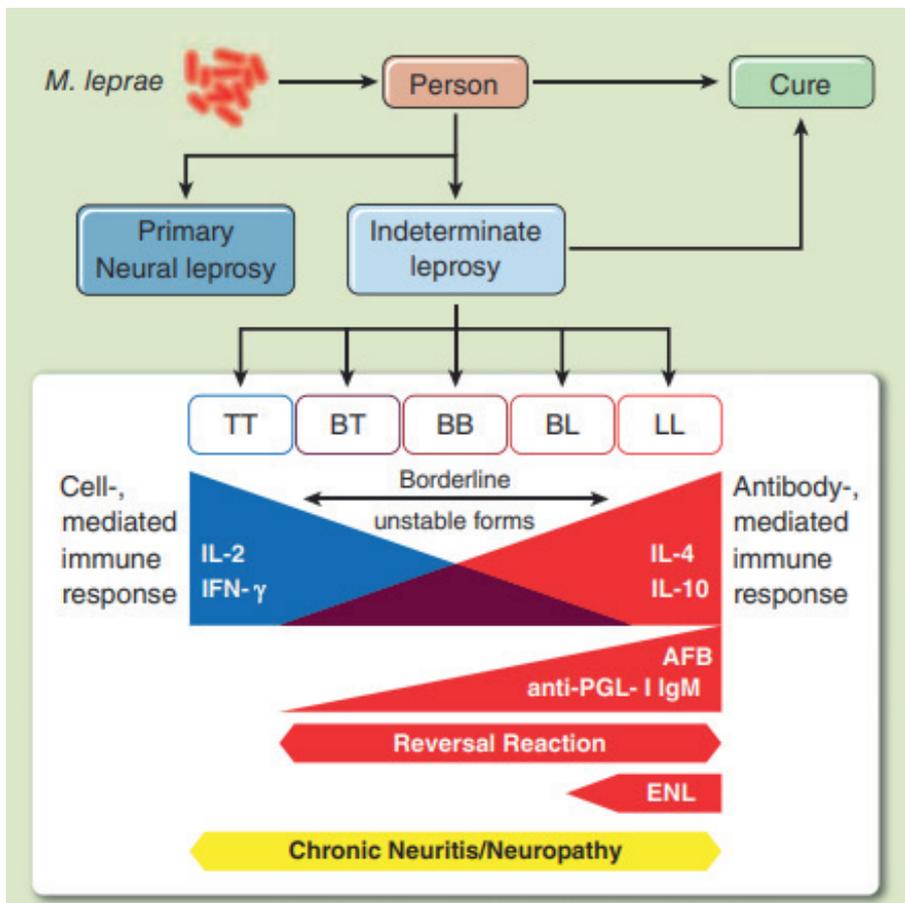
lanjutan bidang imunologi, TNF- α adalah salah satu sitokin yang disekresikan oleh imunitas bawaan selama infeksi awal dan diproduksi oleh makrofag. Produksi sitokin ini lebih rendah pada kusta MB daripada tipe PB. Namun, pada kusta MB dengan ENL, terjadi peningkatan TNF- α yang cukup besar, menjadikannya sebagai biomarker timbulnya ENL.³

Menurut salah satu teori, rendahnya kadar TNF pada kusta MB disebabkan oleh polimorfisme TLR2. Penelitian ini menunjukkan bahwa TLR2/1 yang merupakan heterodimer TLR2 diekspresikan pada kusta MB dengan pasien ENL. Penelitian tersebut juga menemukan bahwa ketidakmampuan untuk mengekspresikan TLR2/1 pada kusta MB tampaknya lebih disebabkan oleh kekebalan yang tidak responsif (baik kekebalan bawaan dan didapat) pada pasien kusta. Kondisi *unresponsiveness* ini bukan disebabkan oleh

kondisi *immunocompromised*, melainkan karena aktivitas *M. leprae* dan respons modulasi yang tidak tepat dari tubuh inang. Kondisi ini terlihat pada kemampuan *M. leprae* untuk bereproduksi di dalam makrofag secara kronis. Makrofag dapat memfagosit *M. leprae*, tetapi karena kurangnya enzim lisosom, hanya terjadi lisis bakteri parsial. Selanjutnya, karena fosfolipidnya yang melimpah pada dinding selnya, *M. leprae* akan menyebabkan gangguan metabolisme tanpa adanya respons imunologis. Ketidakmampuan untuk mengaktifkan respons imunologi ditunjukkan oleh ketidakmampuan makrofag dermis (NAPC) untuk mengekspresikan TNF- α , suatu sitokin anti-inflamasi yang penting dalam timbulnya gejala klinis ENL yang rumit.³⁶ Ekspresi TNF- α pada pasien kusta dengan ENL yang ditemukan dalam penelitian ini menunjukkan peran penting TNF- α dalam timbulnya gejala ENL yang rumit. TNF tidak diproduksi pada kusta MB tanpa reaksi, tetapi diproduksi pada pasien MB dengan reaksi. Disimpulkan bahwa karena fragmen *M. leprae* yang rapuh dalam kondisi kronis makrofag akan dikenali oleh makrofag baru (NAPC) sebagai ligan untuk respons imun alami yang dimainkan oleh TLR2/1.³

Hasil penelitian juga menunjukkan pasien ENL yang tidak mengekspresikan TNF- α , kemungkinan karena inflamasi akut yang dapat disebabkan oleh sitokin non-TNF- α , seperti IL-1 atau IL-12.³⁷ Sebaliknya, ada tiga sampel pasien MB tanpa ENL yang menunjukkan ekspresi TNF- α pada makrofagnya. Hal ini mungkin karena ketiga subjek telah menerima MDT ke-10, ke-6 dan RFT. Setiap sampel mengekspresikan TNF- α dalam jumlah kecil masing-masing empat, dua, dan lima makrofag. Ekspresi TNF- α yang berlebihan dalam makrofagnya menunjukkan fungsi yang mengarah pada perbaikan pada pasien kusta, karena dapat lebih meningkatkan ekspresi *co-stimulator* yang meningkatkan efisiensi imunitas didapat terhadap infeksi *M. leprae*.⁹

Gejala klinis



Gambar 2.9 Spektrum Klinis Lepra.²⁸

Salah satu masalah terpenting selama perjalanan klinis kusta adalah munculnya episode peradangan akut atau subakut, yang didefinisikan sebagai reaksi kusta. Reaksi kusta yang disebabkan oleh respons imun terhadap antigen *M. leprae*, dibagi menjadi Tipe 1 atau *reversal reaction*, yang terutama melibatkan saraf perifer dan kulit, dan Tipe 2 atau ENL, yang mungkin memiliki gejala lokal atau sistemik. Neuritis akut juga dapat dianggap sebagai jenis reaksi. Reaksi tidak pernah terjadi pada pasien tipe *indeterminate*. Diperkirakan hingga

50% dari semua pasien yang menjalani terapi MDT dapat menunjukkan reaksi selama pengobatan, tetapi reaksi ini juga dapat terjadi sebelum dan sesudah terapi. *Reversal reaction* dan ENL dapat terjadi bersamaan pada beberapa pasien.²⁸

Reversal reaction dapat terjadi pada 30% pasien, sebagian besar episode reaksi terjadi dalam bentuk *borderline*, terutama *borderline-lepromatosa* dan *borderline-borderline*, diikuti oleh *lepromatous leprosy*. Reaksi ini dimulai sebagai lesi kulit yang memburuk secara tiba-tiba dan gangguan fungsi saraf, tanpa keterlibatan sistemik yang jelas. Selain lesi pra-reaksi yang menunjukkan lebih banyak infiltrasi dan deskuamasi, lesi sebelumnya dan yang baru berkembang mungkin berwarna merah terang, panas, dan sensitif terhadap sentuhan, terkadang ulserasi, sering dikaitkan dengan pembesaran saraf perifer, dan biasanya disertai nyeri. *Reversal reaction* memerlukan intervensi segera, karena dapat mengakibatkan gangguan saraf dan cacat permanen.²⁸

ENL dapat menimbulkan gejala klinis baik lokal maupun sistemik (Tabel 2.2.²⁸ ENL merupakan suatu vaskulitis yang agresif dengan deposisi kompleks imun yang mengenai berbagai organ dan menimbulkan berbagai keluhan seperti neuritis, panikulitis, glomerulonefritis, atralgia, epididimitis, orkitis, radang mata, osteitis, limfadenitis, dan gejala sistemik berupa demam, edema, dan *malaise*. Sedangkan manifestasi utama pada kulit berupa eritema nodosum yang dapat disertai eritema polimorfus, atau *severe cutaneous necrotizing vasculitis (Lucio phenomenon)*.²⁸

Tabel 2.2 Reaksi kusta dan manajemen reaksi kusta.²⁸

| | REVERSAL REACTION (TYPE I) | ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM (TYPE II) |
|------------|---|--|
| Subtipe | <i>Borderline-tuberculoid</i> | <i>Lepromatous leprosy</i> |
| kusta | <i>Borderline-borderline</i> | |
| predominan | <i>Borderline lepromatous</i> <i>Lepromatous leprosy</i> | |

| | REVERSAL REACTION (TYPE I) | ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM (TYPE II) |
|--------------------------|--|--|
| Tanda dan gejala | <ul style="list-style-type: none"> • Lesi kulit akut yang memburuk • Gangguan fungsi saraf akut yang memburuk • Tidak ada gejala sistemik | <ul style="list-style-type: none"> • Erythema nodosum • Erythema polymorphous • Vaskulitis nekrosis kulit berat (Severe cutaneous necrotizing vasculitis) • Demam, edema, <i>malaise</i> |
| Keterlibatan ekstrakutan | Neuritis | <ul style="list-style-type: none"> • Neuritis • Panniculitis • Glomerulonefritis • Arthralgia • Epididymitis • Orchitis • Eye inflammation • Osteitis • Lymphadenitis |
| Manajemen terapi | Prednisone (1–2 mg/kg/hari dengan <i>slow tapering</i> 3 bulan) | Thalidomide 100–400 mg/hari DAN Prednisone (1–2 mg/kg/hari) ATAU Pentoxifylline 400 mg 3 kali sehari |

Sangat penting untuk membedakan reaksi dan *relapse*/kekambuhan. Reaksi dapat terjadi sebelum, selama, dan beberapa tahun setelah terapi MDT. Biasanya, reaksi kusta bersifat akut dengan munculnya lesi baru yang cepat dan infiltrasi yang lama, kerusakan fungsi saraf, dan/atau keterlibatan sistemik, serta merespons dengan baik terhadap pengobatan anti-inflamasi. Di sisi lain, *relapse* secara umum berkembang secara perlahan, hampir selalu dengan munculnya kembali lesi primer diikuti oleh munculnya lesi baru secara bertahap, bersama dengan keterlibatan saraf, dan sebaliknya, tidak ada respons terhadap terapi anti-inflamasi. *Relapse* yang sebenarnya harus ditentukan setelah konfirmasi penyelesaian pengobatan pertama oleh pasien. Jika pengobatan lengkap dikonfirmasi, menjadi perlu untuk menguji resistansi obat, meskipun infeksi ulang tidak dapat

dikesampingkan. Jika pasien salah diklasifikasikan, maka durasi terapi yang tidak mencukupi mungkin terjadi.²⁸

Onset ENL dapat dibagi menjadi 3 tipe, yaitu *cutaneous*, rematoid, atau campuran. Pada tipe rematoid ditandai dengan artritis simetris yang mengenai sendi-sendi kecil pada tangan dan kaki.³⁸ Pada tipe kutaneus ditandai lesi kulit klasik yang didahului gejala sistemik.³⁹ ENL dapat diklasifikasikan menurut waktu terjadinya, yaitu akut, rekuren, atau kronis. Akut bila keluhan berlangsung kurang dari 24 minggu, rekuren bila keluhan ENL muncul kembali setelah 28 hari atau lebih pengobatan ENL dihentikan, dan kronis bila ENL yang terjadi selama 24 minggu atau lebih selama pasien membutuhkan pengobatan ENL baik terus-menerus atau di mana periode bebas pengobatan telah 27 hari atau kurang.⁴⁰

Pada tahun 2016 Walker *et al.*, menyusun suatu sistem skoring untuk menilai beratnya keluhan ENL yang disebut *ENLIST ENL Severity Scale (EESS)* yang terdiri atas 16 poin yang kemudian direvisi menjadi 10 poin pada tahun 2017 seperti yang terlihat pada Tabel 2.3.^{41,42}

Untuk nyeri, menggunakan *Pain Rating - Visual Analog Scale* (Pastikan panjang garis 100 mm). Dengan menggunakan beberapa pertanyaan, seperti seberapa parah nyeri Anda hari ini? Tandai garis di bawah ini dengan tanda X untuk menunjukkan seberapa buruk rasa sakit yang Anda rasakan hari ini

No Pain Worst Possible Pain.

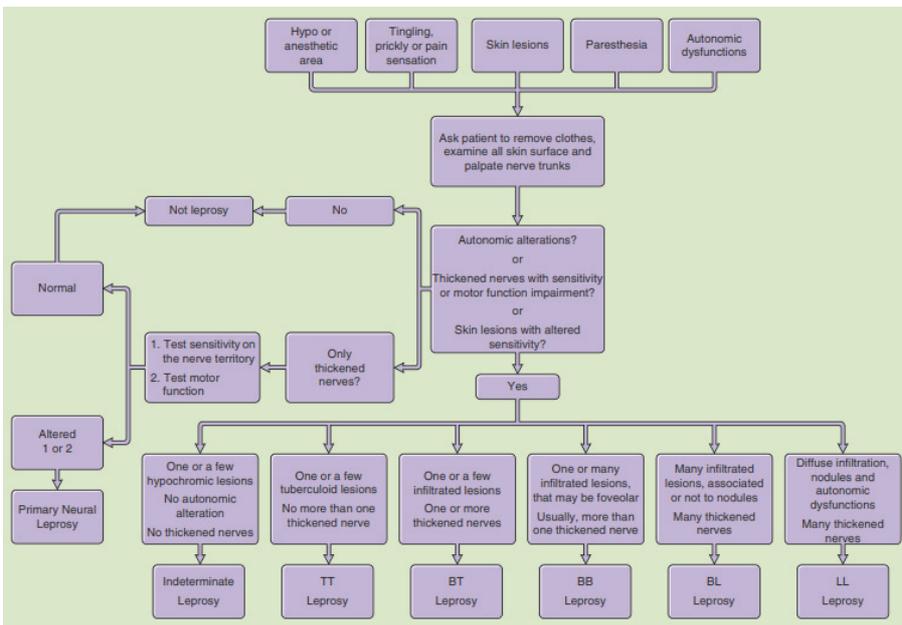
Tabel 2.3 ENL/ST ENL Severity Scale (EESS).^{41,42}

| No | Kriteria | Nilai | | | Total Nilai |
|--------------|---|------------------------------|--|--|---|
| | | 0 | 1 | 2 | |
| 1 | VAS-Pain (mm) | 0 | 1-39 | 40-69 | 70-100 |
| 2 | Demam (dalam °C) | Tidak ada (37.5 atau kurang) | Tidak ada demam saat ini, namun ada Riwayat demam pada 7 hari terakhir | 37.6-38.5 | 38.6 atau lebih tinggi |
| 3 | Jumlah lesi kulit ENL | Tidak ada | 1-10 | 11-20 | 21 atau lebih |
| 4 | Inflamasi pada lesi kulit ENL | Tidak lembut | Kemerahan | Nyeri | Kompleks |
| 5 | Luasnya lesi kulit ENL | 0 | 1-2 regio | 3-4 regio | 5-7 regio |
| 6 | Edema perifer | Tidak ada | 1 lokasi di tangan, kaki, atau wajah | 2 lokasi | Semua lokasi (tangan, kaki, atau wajah) |
| 7 | Nyeri tulang | Tidak ada | Ada pada pemeriksaan fisik namun tidak membatasi aktivitas | Mengganggu tidur atau aktivitas | Menyebabkan kelumpuhan |
| 8 | Inflamasi pada sendi dan atau digiti karena ENL | Tidak ada | Ada pada pemeriksaan fisik namun tidak membatasi aktivitas | Mengganggu tidur atau aktivitas | Menyebabkan kelumpuhan |
| 9 | Limfadenopati karena ENL | Tidak ada | Pembesaran | Nyeri atau <i>tenderness</i> pada 1 kelompok | Nyeri atau <i>tenderness</i> pada 2 kelompok |
| 10 | <i>Nerve tenderness</i> karena ENL | Tidak ada | Tidak ada jika perhatian terganggu | Ada meskipun perhatian terganggu | Pasien menarik anggota badan saat pemeriksaan |
| TOTAL | | | | | |

Skor untuk setiap item harus dijumlahkan untuk mendapatkan skor ENLIST ENL *Severity Scale*. ENL ringan dikategorikan sebagai skor Skala Keparahan ENLIST ENL 8 atau kurang. Perbedaan Penting Minimal dalam Skala Keparahan ENLIST ENL adalah 5.

Diagnosis

Diagnosis ENL terutama berdasarkan gejala klinis yang timbul. Berdasarkan kriteria Naafs, seorang pasien dikatakan menderita ENL bila didapatkan kriteria mayor atau setidaknya tiga kriteria minor.



Gambar 2.10 Diagram Diagnosis Lepra.²⁸

Tabel 2.4 Kriteria Naafs.⁴³

| Kriteria Naafs | |
|----------------|--|
| Mayor | Munculnya papula, nodul, atau plak lunak (merah) secara tiba-tiba, yang dapat mengalami ulserasi |

Kriteria Naafs

Minor

- Demam ringan
- Pembengkakan saraf
- Kehilangan sensasi atau kekuatan otot
- Artritis.
- Limfadenitis.
- Epididimo-orkitis.
- Iridosiklitis atau episkleritis.
- Edema ekstrimitas atau wajah.
- Hasil tes *Ryrie* atau *Ellis* positif.

Tes *Ryrie* dilakukan dengan menggoreskan benda tumpul seperti ujung tangkai palu refleks pada telapak kaki seperti pada pemeriksaan refleks Babinski. Dikatakan positif jika pasien merasakan nyeri yang ditunjukkan dengan ekspresi mengernyit. Sedangkan tes *Ellis* dilakukan dengan cara meremas perlahan kedua lengan bawah pasien tepat di atas pergelangan tangan dan dikatakan positif jika pasien merasakan nyeri yang ditunjukkan dengan ekspresi mengernyit. Namun kedua tes tersebut sudah tertinggal dan tidak dilakukan lagi.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar hemoglobin rendah, peningkatan hitung jenis dan hematokrit. Didapatkan juga gangguan fungsi hati dan peningkatan *C reactive protein* (CRP).¹⁸ Pada pemeriksaan histopatologi, gambaran karakteristik didapatkan edema dan infiltrat inflamasi pada dermis dan subkutis yang didominasi oleh neutrofil, terdapat juga eosinofil, limfosit, agregat sel foam, sel plasma, dan sel mast. Kuman dalam jumlah besar yang tampak sebagai granular juga mudah ditemukan.²⁸ Gambaran lain histopatologi yang terlihat yaitu leukositoklasia, edema dermal, pannikulitis neutrofilik, fibrin di dinding pembuluh, serta granuloma dan folikulotropisme.⁴⁴

Pada apusan yang diperoleh dari aspirasi kelenjar getah bening yang membesar, dengan pewarnaan *Papanicolaou*, *May-grunwald-Giemsa* (MGG), dan modifikasi *Ziehl Nielsen* (ZN) didapatkan banyak sel *foam* (makrofag) yang diselingi sel limfoid reaktif dengan sejumlah besar neutrofil. Pada pewarnaan dengan modifikasi ZN didapatkan sel histiosit berbusa yang mengandung kuman.⁴⁵

Pemeriksaan biomarker pada ENL

1. *Pentraxin-3* (PTX3)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Mendes *et al.*, didapatkan kadar *PTX-3* yang tinggi pada pasien dengan kusta multibasiler pada saat sebelum onset terjadinya ENL dan menetap selama terjadinya ENL.⁴⁶

2. *α 1-Acid glycoprotein* (AGP)

Terjadi peningkatan AGP pada pasien kusta dengan ENL, namun tidak pada pasien kusta tanpa ENL. AGP juga dapat memicu terjadinya ENL akibat peningkatan sekresi TNF- α atau karena mekanisme inhibisi balik fisiologis terhadap inflamasi dengan peningkatan *sLex-rich AGP glycoforms*, yang berkompetisi dengan leukosit berikatan dengan *E-selectin* dan mengurangi/menghambat inflamasi.⁴⁷

3. CD64 (FcyRI)

CD64 merupakan biomarker awal dan juga sebagai prediktor berat tidaknya ENL. Neutrofil pada pasien ENL mengekspresikan CD64 pada permukaan selnya dan pada pasien dengan ENL yang berat didapatkan kadar neutrofil CD64 yang tinggi.^{30,48}

4. Complement C1q:

Pasien dengan ENL menunjukkan kadar komplemen C1q sirkulasi yang rendah. Hal ini mungkin disebabkan karena banyaknya keterlibatan komplemen C1q dalam pembentukan kompleks imun pada pasien ENL. Oleh karena itu, kadar komplemen C1q dapat digunakan sebagai biomarker diagnostik dan juga memantau keberhasilan terapi.⁴⁹

5. Anti-LID-1 antibodi

LID-1 merupakan protein gabungan ML2331 dan ML0405. Protein ini akan dikenali oleh antibodi spesifik *M. leprae* dan kemudian menyebabkan terjadinya *cell-mediated immunity*. *Anti-LID-1 antibodies* meningkat pada pasien dengan indeks kuman tinggi yang kemudian berkembang menjadi ENL. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar *Anti-LID-1* dapat digunakan sebagai *predictive marker* terjadinya ENL, dengan sensitivitas 71% dan spesifisitas 80%.⁵⁰

6. CCL-11
CCL-11 dihasilkan oleh monosit dan diketahui bersifat sebagai kemoatraktan terhadap eosinofil dan limfosit Th2. Pada penelitian telah ditemukan berpotensi sebagai plasma *marker* untuk ENL.⁵¹
7. IL-6:
Kadar IL-6 yang tinggi didapatkan pada pasien ENL.⁵²
8. IL-7:
Kadar IL-7 meningkat pada pasien ENL, menunjukkan keterlibatan sel B dan sel T pada patogenesis ENL⁵²
9. PDGF-BB and VEGF:
PDGF-BB dan VEGF diketahui sebagai stimulator angiogenesis, kadarnya meningkat pada pasien ENL, hal ini sesuai karena pada pasien ENL sering disertai dengan vasculitis.⁵²

Tabel 2.5 Pemeriksaan pada pasien ENL.¹⁸

| Pemeriksaan kasus ENL | |
|------------------------------|--|
| Tes klinis | Melalui pemeriksaan kulit dan sistemik <i>Ryrie test</i> dan <i>Ellis test (Obsolete)</i> |
| Parameter hematologi | Darah lengkap Fungsi liver CRP (<i>C- Reactive Protein</i>) |
| Pemeriksaan histopatologi | Neutrofil dengan granuloma Infiltrat neutrofilik perivaskular yang intens di dermis dan subkutis Makrofag berbusa yang mengandung basil kusta Pewarnaan khusus: <i>Papanicolaou</i> , <i>May-grünwald-Giemsa (MGG) stain</i> , dan <i>modified ZN stain</i> |
| Biomarker | Pentraxin-3 (PTX-3) a1-Acid glycoprotein (AGP) CD- 64 Complement C1q Interleukin- 6 dan 7 PDGF-BB dan VEGF Anti-LID-1 CCL-2,3,5 dan 11 |

2.3 Kesimpulan

Eritema nodosum leprosum (ENL) merupakan komplikasi imunologi kusta. ENL mengakibatkan morbiditas dan kecacatan dan jika tidak diobati dapat menyebabkan kematian. Penyebab, mekanisme, dan pengobatan ENL tetap sangat bermasalah. Memahami mekanisme patogenesis dalam ENL akan memberikan manfaat bagi tata laksana untuk pasien.

2.4 Tindak Lanjut

Kajian dalam bab ini menunjukkan aktivasi imunitas bawaan pada penderita kusta MB dengan ENL. Oleh karena itu, perlu dilakukan revisi terhadap pendekatan pengelolaan ENL yang selama ini konsisten dengan imunitas adaptif dan aktifnya. Studi prospektif lebih lanjut diperlukan melalui pengamatan yang cermat terhadap pasien kusta MB dengan dan tanpa reaksi ENL. Pemahaman mengenai patogenesis serta peran imunologis dalam ENL akan memberikan pendekatan tata laksana yang memberikan hasil terbaik bagi pasien.

Referensi

1. Salgado GC, Brito AC, Salgado UI SJ. Tuberculosis and Infections with Atypical Mycobacteria. In: Kang S et al, editor. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York; 2016. p. 2901–4.
2. Pramatasi MA dan Listiawan MY. Retrospective Study: Type 1 Leprosy Reaction. BIKKK - Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Period Dermatology Venereol. 2015;27:137–43.
3. Listiawan MY. Comparison of TLR2/1, NF-κB p105/50, NF-κB p65, and TNF-α expressions in the macrophages between multibacillary leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum signifying innate immune system activity. Bali Medical Journal 2019;8:347–53

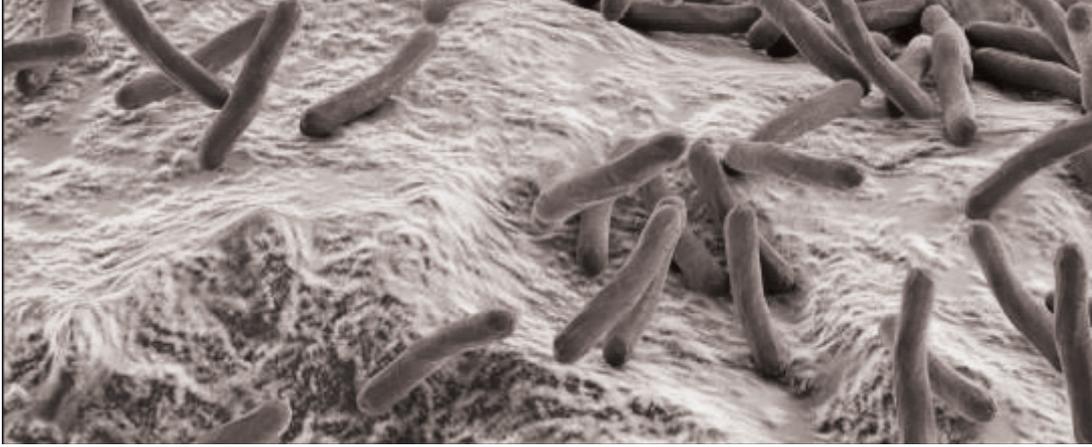
4. De Barros B, Lambert SM, Shah M, Pai V V., Darlong J, Rozario BJ, et al. Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (MaPs in ENL) protocol: A double-blind randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2020;10(11).
5. Abbas AK LA, Pilai S. *Cellular and Molecular Immunology* (6th Edition). Beijing: Saunders Elsevier; 2007
6. Kaur I, Agnihotri N, Mehta M, Dogra S, Ganguly NK. Tumor necrosis factor (TNF) production in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2001;69(3):249-50
7. Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. Cutting edge: a Tolllike receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *Journal of immunology*. 2003;170(7):3451-4.
8. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(2):338-81.
9. Murphy K TP, Walpart M. *Janeway's Immunobiology* (7th ed). New York: Garland Science; 2008
10. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nature medicine*. 2003;9(5):525-32.
11. Tripathi P AA. NF-kB Transcription Factor: A Key Player in The Generation of Immune Response. *Current Science*. 2006;90(4):519-31.
12. James WD, Elston DM, Treat JR, Rosenbach MA NI. Hansen disease. In: *Andrews diseases of the skin*. 13th ed. China; 2020. p. 336–47
13. Kumar Kar H CA. Leprosy reactions: pathogenesis and clinical features. In: Kumar B KH, editor. *IAL Textbook of leprosy*. 2nd ed. New Delhi: The Health Sciences Publisher; 2017; p. 416–38.
14. Prameswari R, Listiawan MY PC. Peran TNF- α pada Imunopatogenesis ENL dan Kontribusinya.pdf. *BIKKK - Berkala Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin - Period Dermatology Venereol*. 2012;24:43–8.
15. Fonseca AB de L, Simon M do V, Cazzaniga RA, de Moura TR, de Almeida RP, Duthie MS, et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy. *Infect Dis Poverty*. 2017;6(1):1–8.

16. Habibie DP, Listiawan MY. Penggunaan Thalidomide pada Pasien Lepra dengan Erythema Nodosum Leprosum yang Ketergantungan Steroid : Sebuah Laporan Kasus (The Use of Thalidomide in Steroid Dependent Nodosum Leprosum Leprosy Patient : A Case Report). Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology 2016;28(2);90-96
17. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DNJ. A systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. Front Immunol. 2017;8;233.
18. Bhat RM, Vaidya TP. What is new in the pathogenesis and management of erythema nodosum leprosum. Indian Dermatol Online J. 2020;11(4):482.
19. Lee DJ, Li H, Ochoa MT, Tanaka M, Carbone RJ, Damoiseaux R, Burdick A, Sarno EN, Rea TH, Modlin RL. Integrated pathways for neutrophil recruitment and inflammation in leprosy. J Infect Dis. 2010;201(4):558-69
20. Listiawan MY, Indramaya DI, Hidayati AN, Putri AI. Ekspresi TLR2 / 1 pada Makrofag Lesi Kulit Penderita ENL Expression of TLR2 / 1 on Macrophage Skin Lesions in ENL Patients. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology 2011;23(3);207-15.
21. Nath I. Immunopathogenesis of Leprosy: A Model for T Cell Anergy. EMJ Dermatol. 2016;4:95-101.
22. Vieira AP, Trindade MÂB, Pagliari C, Avancini J, Sakai-Valente NY, Da Silva Duarte AJ, et al. Development of type 2, but not type 1, leprosy reactions is associated with a severe reduction of circulating and in situ regulatory T-cells. Am J Trop Med Hyg. 2016;94(4):721-7.
23. Madan NK, Agarwal K, Chander R. Serum cytokine profile in leprosy and its correlation with clinico-histopathological profile. Lepr Rev. 2011;82(4):371-83.
24. Iyer A, Hatta M, Usman R, Luiten S, Oskam L, Faber W, et al. Serum levels of interferon- γ , tumour necrosis factor- α , soluble interleukin-6R and soluble cell activation markers for monitoring response to treatment of leprosy reactions. Clin Exp Immunol. 2007;150(2):210-6.

25. Kaplan G, Mathur NK, Job CK, Nath I, Cohn ZA. Effect of multiple interferon γ injections on the disposal of *Mycobacterium leprae*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(20):8073–7.
26. Gervasio MKR, Lizarondo FPJ, Dofitas BL. Serum cytokines in erythema nodosum leprosum versus non-reactional leprosy: A systematic review and meta-analysis. Acta Med Philipp. 2019;53(2):142–51.
27. Antunes DE, Goulart IM, Lima MI, Alves PT, Tavares PC GL. Differential Expression of IFN- γ , IL-10, TLR1, and TLR2 and Their Potential Effects on Downgrading Leprosy Reaction and Erythema Nodosum Leprosum. J Immunol Res 2019:3405103. doi: 10.1155/2019/3405103.
28. Salgado GC, Brito ACD, Salgado UI, Spencer JS. Leprosy. In Fitzpatrick's Dermatology 9th edition (2-Volume Set). McGraw-Hill Education 2019.
29. Dias AA, Silva CO, Santos JP, et al. DNA sensing via TLR-9 constitutes a major innate immunity pathway activated during erythema nodosum leprosum. J Immunol. 2016;197(5):1905-1913
30. Schmitz V, Prata RB, Barbosa MG, et al. Expression of CD64 on circulating neutrophils favoring systemic inflammatory status in erythema nodosum leprosum. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(8):e0004955.
31. Hagge DA, Ray NA, Krahenbuhl JL, Adams LB. An in vitro model for the lepromatous leprosy granuloma: fate of *Mycobacterium leprae* from target macrophages after interaction with normal and activated effector macrophages. Journal of immunology. 2004;172(12):7771- 9
32. Madhizitov R J. Innate Immunity. The New England Journal of Medicine. 2000
33. Caamano J, Hunter CA. NF-kappaB family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions. Clinical microbiology reviews. 2002;15(3):414- 29.
34. Reber L, Vermeulen L, Haegeman G, Frossard N. Ser276 phosphorylation of NF-kB p65 by MSK1 controls SCF expression in inflammation. PloS one. 2009;4(2):e4393.

35. van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Bast A. Transcription factor NF- κ B as Potential Biomarker for Oxidative Stress. *British Journal of Nutrition*. 2001;86(Suppl 1): S121 – S7.
36. Santos DO CH, Buorguignon SC, Bastos OM, Rodrigues CR, van Heuverswyn H, Nery JA, Miranda A. Expression of B7-1 Costimulatory Molecules in Patient with Multibacillary Leprosy and Reactional States. *Clinical and experimental dermatology*. 2006;32:75-80.
37. Abbas AK LA. *Basic Immunology* (3rd ed). Beijing: Saunders Elsevier; 2011
38. Rath D, Bhargava S, Kundu BK. Leprosy Mimicking Common Rheumatologic Entities: A Trial for the Clinician in the Era of Biologics. *Case Rep Rheumatol*. 2014;2014:1-5.
39. Gupta L, Zanwar A, Wakhlu A, Agarwal V. Leprosy in the rheumatology clinic: an update on this great mimic. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(10):941-5.
40. Walker SL, Lebas E, Doni SN, Lockwood DNJ, Lambert SM. The Mortality Associated with Erythema Nodosum Leprosum in Ethiopia: A Retrospective Hospital-Based Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(3):e2690
41. Walker SL, Knight KL, Pai VV., Nicholls PG, Alinda M, Butlin CR, et al. The development of a severity scale for Erythema Nodosum Leprosum – the ENLIST ENL severity scale. *Lepr Rev*. 2016;87(3):332-46.
42. Walker SL, Sales AM, Butlin CR, Shah M, Maghanoy A, Lambert SM, et al. A leprosy clinical severity scale for erythema nodosum leprosum: An international, multicentre validation study of the ENLIST ENL Severity Scale. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(7):1-14.
43. Naafs B. Treatment duration of reversal reaction: A reappraisal. Back to the past. *Lepr Rev*. 2003;74:328-36
44. Adhe V, Dongre A KU. A retrospective analysis of histopathology of 64 cases of lepra reactions. *Indian J Dermatol*. 2012;2(57):114-7.
45. Hungund B, Kangle R, Pilli G, Chavan R, Dafale S. Fine needle aspiration cytology of lymph node in erythema nodosum leprosum: A case report with review of literature. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci*. 2014;19(2):141.

46. Mendes MA, De Carvalho DS, Amadeu TP, Silva BJDA, Prata RBDS, Da Silva CO, et al. Elevated Pentraxin-3 Concentrations in Patients with Leprosy: Potential Biomarker of Erythema Nodosum Leprosum. *J Infect Dis.* 2017;216(12):1635–43.
47. Gupta N, Shankernarayan NP, Dharmalingam K. α 1-Acid glycoprotein as a putative biomarker for monitoring the development of the type II reactional stage of leprosy. *J Med Microbiol.* 2010;59(4):400–7.
48. Schmitz V, Tavares IF, Pignataro P, De Miranda Machado A, Dos Santos Pacheco F, Dos Santos JB, et al. Neutrophils in leprosy. *Front Immunol.* 2019;10: 495
49. Negera E, Walker SL, Lema T, Aseffa A, Lockwood DN, Dockrell HM. Complement C1q expression in Erythema nodosum leprosum. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3):1–11.
50. Hungria EM, Bührer-Sékula S, de Oliveira RM, Aderaldo LC, Pontes A de A, Cruz R, et al. Leprosy reactions: The predictive value of Mycobacterium leprae-specific serology evaluated in a Brazilian cohort of leprosy patients (U-MDT/CT-BR). *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(2):1–17.
51. Pandhi D, Chhabra N. New insights in the pathogenesis of type 1 and type 2 lepra reaction. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(6):739–49.
52. Ozog DM, Liu A, Chaffins ML, Ormsby AH, Fincher EF, Chipps LK, et al. Evaluation of clinical results, histological architecture, and collagen expression following treatment of mature burn scars with a fractional carbon dioxide laser. *JAMA Dermatology.* 2013;149(1):50–7



Tata Laksana *Erythema Nodosum Leprosum*

3.1 Pendahuluan

Tujuan penting dalam tata laksana ENL adalah untuk mengendalikan inflamasi akut dan neuritis; mengurangi nyeri dan ketidaknyamanan; mencegah adanya episode baru; mencegah perkembangan dan perluasan gangguan kutaneus, neural, okular, dan viseral. Pada kasus ENL, pasien disarankan untuk beristirahat dan mendapat obat medikasi anti-inflamasi.¹

Tata laksana ENL saat ini disesuaikan dengan derajat keparahan yang diderita. Pada ENL dengan derajat ringan dapat diberikan obat anti-inflamasi seperti parasetamol, asam asetilsalisilat, kolkisin, dan lainnya.¹ Akan tetapi untuk derajat yang lebih berat, pasien ENL diberikan tata laksana dengan kortikosteroid karena dapat mengurangi sel-T, mengurangi kemotaksis neutrofil, serta menghambat enzim prostaglandin sintase.² Dalam manajemen ENL, kortikosteroid banyak dibutuhkan dalam pemakaian jangka panjang untuk mengendalikan inflamasi dan sering terkait dengan efek samping dan komplikasi yang dapat berujung pada kematian.³ Selain itu, terdapat klofazimin yang merupakan antimikroba

yang memiliki kemampuan anti-inflamasi, sering dikombinasikan dengan kortikosteroid agar dapat mengurangi dosis kortikosteroid. Namun, pemakaian klofazimin ini pun jangka panjang, bahkan dapat mencapai 24 bulan.² Di beberapa negara, pasien ENL dapat ditata laksana dengan menggunakan thalidomide dengan atau tanpa kombinasi dengan kortikosteroid. Efektivitas thalidomide tergolong baik dalam menatalaksana ENL lewat kemampuan antiinflamasi dengan memengaruhi kerja TNF, interferon- γ , IL-10, IL-12, dan *cyclooxygenase-2*.² Banyak pasien ENL yang mengalami perbaikan lesi kulit setelah terapi ini. Pada tahun 1998, *Food and Drug Administration* (FDA) menetapkan thalidomide sebagai salah satu obat ENL. Namun, efek samping berupa teratogenik yang membuat thalidomide tidak tersedia di beberapa negara, salah satunya Indonesia.³

Tidak hanya itu, beberapa obat menjadi terapi ENL seperti pentoxifylline yang menghambat TNF- α dapat digunakan sebagai alternatif untuk reaksi ENL, walaupun tidak seefektif thalidomide.⁴ Selain itu, Azathioprine sebagai salah satu agen *sparring* dengan kortikosteroid pun dapat dijadikan alternatif, namun perlu diperhatikan risiko terjadinya *myelotoxicity*. Imunosupresan lain yang dapat dijadikan alternatif adalah siklosporin yang dapat menghambat *T-helper* dan mikofenolat mofetil yang menghambat sintesis limfosit B dan T. Namun penggunaan imunosupresan ini belum memberikan hasil yang menjanjikan dalam penatalaksanaan reaksi ENL. *Plasma exchange* dapat dijadikan alternatif namun diperlukan fasilitas yang memadai dan memerlukan biaya yang tidak sedikit. Selain itu, agen biologik pun dilaporkan dapat digunakan untuk reaksi ENL namun biaya yang diperlukan pun tidak sedikit.²

Tidak hanya itu, Metotreksat (MTX) dapat memberikan hasil yang menjanjikan pada pasien dengan reaksi ENL. Sebuah studi dari Barros *et al.*, menunjukkan bahwa MTX dapat berefek pada sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6. Dibandingkan dengan terapi lain, MTX menghasilkan luaran yang lebih baik sebagai kortikosteroid *sparring* sehingga dapat menurunkan efek samping merugikan dari penggunaan kortikosteroid jangka panjang. Tidak hanya itu, MTX pun memberikan hasil yang baik pada pasien yang tidak responsif terhadap

thalidomide dan kortikosteroid. Namun, pemberian MTX juga dapat menimbulkan berbagai efek samping dari yang paling ringan dan sering seperti mual hingga efek samping berat seperti anemia. Akan tetapi, MTX dapat dijadikan alternatif dalam penatalaksanaan reaksi ENL dengan lebih terjangkau.⁵ Dapat dilihat bahwa penanganan reaksi ENL memerlukan kecermatan dan kehati-hatian. Diagnosis yang cepat dan akurat disertai penanganan awal yang cepat sangat menentukan luaran klinis pasien..

3.2 Tata Laksana Terkini Reaksi ENL

Studi literatur dilakukan untuk mencari artikel yang sesuai mengenai tata laksana terkini reaksi ENL.

Tabel 3.1 Studi literatur mengenai tata laksana terkini reaksi ENL.

| No | Peneliti | Penelitian |
|----|--|---|
| 1. | WHO, 2016 | WHO Guidelines for the management of severe erythema nodosum leprosum (ENL) reactions. 2016 |
| 2. | Sanghi S., 2010 | IAL Textbook of Leprosy. Vol. 66, Medical Journal Armed Forces India. 2010. p. 284. |
| 3. | Walker SL, Knight KL, Pai V V., Nicholls PG, Alinda M, Butlin CR, et al., 2016 | The development of a severity scale for Erythema Nodosum Leprosum – the ENLIST ENL severity scale. <i>Lepr Rev.</i> 2016;87(3):332–46. |
| 4. | Hassan I, Dorjay K, Anwar P., 2014 | Pentoxifylline and its applications in dermatology. <i>Indian Dermatol Online J.</i> 2014;5(4):510. |
| 5. | De Barros B, Lambert SM, Shah M, Pai V V., Darlong J, Rozario BJ, et al., 2020 | Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (MaPs in ENL) protocol: A double-blind randomised clinical trial. <i>BMJ Open.</i> 2020;10(11); e037700. |
| 6. | World Health Organization, 2020 | Leprosy/Hansen disease: management of reactions and prevention of disabilities: technical guidance. 2020. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|--|---|
| 7. | Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, dan Loscalzo J., 2018 | Harrison's Principles of Internal Medicine. Edisi 20. New York NY, McGraw Hill Education. 2018. 2677-2678 p. |
| 8. | Habibie DP, Listiawan MY., 2016 | Penggunaan Thalidomide pada Pasien Lepra dengan Erythema Nodosum Leprosum yang Ketergantungan Steroid : Sebuah Laporan Kasus (The Use of Thalidomide in Steroid Dependent Nodosum Leprosum Leprosy Patient : A Case Report). Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Periodical of Dermatology and Venereology 2016;28(2);90-96. |
| 9. | Mubagwa K., 2020 | Cardiac effects and toxicity of chloroquine: a short update. Int J Antimicrob Agents. 2020;106057. |
| 10. | Costa PDSS, Fraga LR, Kowalski TW, Daxbacher ELR, Schuler-Faccini L, Vianna FSL., 2018 | Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. Acta Trop. 2018 Jul;183:134-141. |
| 11. | Pai V., 2015 | Role of clofazimine in management of reactions in leprosy: A brief overview. Indian J Drugs Dermatology. 2015;1(1):12-5. |
| 12. | Upputuri B, Pallapati MS, Tarwater P, Srikantam A., 2020 | Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) in an outpatient setting: A five-year retrospective analysis from a leprosy referral centre in India. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(10):1-13. |
| 13. | Chaundhry NS, Rath SR, Visvanath V, Torsekar RG., 2009 | Our experience of the use of thalidomide in steroid-dependent severe erythema nodosum leprosum. Indian J Dermatol Venerol Leprol 2009; 75: 1-2. |
| 14. | Forno C, Häusermann P, Hartz C, Itin P, Blum J., 2010 | The difficulty in diagnosis and treatment of leprosy. J Travel Med 2010; 17: 281-3. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|---|--|
| 15. | Listiawan MY., 2013 | Reaksi kusta tipe 2: diagnosis dan penatalaksanaanya. In: Prakoeswa CRS, Agusni I, Listiawan MY, editors. Kapita Selekta penatalaksanaan morbus Hansen terkini. Surabaya: dept/SMF. Ilmu kesehatan kulit dan kelamin fakultas kedokteran universitas airlangga/RSUD Dr. Soetomo. 2013. Hal.50-6. |
| 16. | Kar HK, Sharma P., 2010 | Management of leprosy reactions. In: Kar HK, Kumar B, editors. Indian Association of Leprologists, IAL textbook of leprosy, 1st edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd; 2010. P.386-99. |
| 17. | Ernest JD., 2015 | Leprosy (Hansen disease). In: Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil medicine. 25 th ed. New York: Elsevier Saunders; 2015. p. 2042-6. |
| 18. | Yang CS, Kim CK, Antaya RJ, 2015. | Review of thalidomide use in the pediatric population. J Am Acad Dermatol 2015; 72: 703-11. |
| 19. | Kumano K., 2011 | Leprosy reaction, lepra reaction. In: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, editors. Leprosy, science working towards dignity. Kanagawa: Tokai University Press; 2011. P.154-73. |
| 20. | WHO Expert Committee on Leprosy, 1998. | Seventh Report. Technical Report Series 874. Geneva: World Health Organization; 1998. |
| 21. | Zeldis J, Williams B, Thomas S et al., 1999 | S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. Clin Ther, 1999; 21: 319-330. |
| 22. | WHO Expert Committee on Leprosy, 2012. | Eighth Report. Technical Report Series 968. Geneva: World Health Organization; 2012. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|--|---|
| 23. | Walker S, Lebas E, Doni S et al., 2014 | The mortality associated with erythema nodosum leprosum in Ethiopia: a retrospective hospital-based study. <i>PLoS Negl Trop Dis.</i> 2014;8(3):e2690. |
| 24. | Jitendra SSV, Bachaspatimayum R, Subhalakshmi Devi A, Rita S., 2017 | Azathioprine in chronic recalcitrant erythema nodosum leprosum: A case report. <i>J Clin Diagnostic Res.</i> 2017;11(8):FD01-2. |
| 25. | Sneha Priya, P., 2019 | Role of Azathioprine as a Steroid Sparing Agent in Type 2 Leprosy Reaction. Masters thesis, Madrad Medical College, Chennai. 2019. |
| 26. | Lambert SM, Nigusse SD, Alembo DT, Walker SL, Nicholls PG, Idriss MH, et al., 2016 | Comparison of Efficacy and Safety of Cyclosporin to Prednisolone in the Treatment of Erythema Nodosum Leprosum: Two Randomised, Double Blind, Controlled Pilot Studies in Ethiopia. <i>PLoS Negl Trop Dis.</i> 2016;10(2):1-18. |
| 27. | Novartis Pharmaceuticals Corporation., 2015 | Cyclosporine (Neoral®): prescribing information. 2015. |
| 28. | Lockwood DN., 1996 | The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. <i>Lepr Rev.</i> 1996 Dec;67(4):253-9. |
| 29. | Oğuz O, Keskin S., 2007 | Use of Mycophenolate Mofetil in Dermatology. <i>J Turk Acad Dermatol</i> 2007;1(4):0-0. |
| 30. | Banerjee K, Banerjee R., 2008 | Management of erythema nodosum leprosum by mycophenolate mofetil. <i>Indian J Dermatol.</i> 2008;53(3):142-3. |
| 31. | Bhat RM, Vaidya TP., 2020 | What is New in the Pathogenesis and Management of Erythema Nodosum Leprosum. <i>Indian Dermatol Online J.</i> 2020;11(4):482-92. |
| 32. | Oka AD, Vaidya TP, Potdar P., 2019 | Biologics in dermatology. <i>Int J Res Dermatology.</i> 2019 Oct 21;5(4):917. |
| 33. | Santos JRS, Vendramini DL, Nery JADC, Avelleira JCR., 2017 | Etanercept in erythema nodosum leprosum. <i>An Bras Dermatol.</i> 2017;92(4):575-577. |

| No | Peneliti | Penelitian |
|-----|--|--|
| 34. | Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, Ralandison S, Gasque P., 2019 | Methotrexate an Old Drug with New Tricks. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019;20(20):5023. |
| 35. | Salgado GC, Brito ACD, Salgado UI, Spencer JS., 2019 | Leprosy. In Fitzpatrick's Dermatology 9 th edition (2-Volume Set). McGraw-Hill Education 2019. |
| 36. | Hasan Z, Mowla MR, Angkur DM, Khan MI., 2020 | Efficacy and Safety of Prednisolone Monotherapy Versus Prednisolone Plus Methotrexate in Erythema Nodosum Leprosum (Type 2 Lepra Reaction). <i>Int J Dermatology Venereol.</i> 2020;3(4):205–10. |
| 37. | Rahul N, Sanjay KS unee., Singh S., 2015 | Effectiveness of Methotrexate in prednisolone and thalidomide resistant cases of Type 2 lepra reaction: report on three cases. <i>Lepr Rev.</i> 2015;86(4):379–82. |
| 38. | Perez-Molina JA, Arce-Garcia O, Chamorro-Tojeiro S, Norman F, Monge-Maillo B, Comeche B, et al., 2020 | Use of methotrexate for leprosy reactions. Experience of a referral center and systematic review of the literature. <i>Travel Med Infect Dis.</i> 2020;37(April):101670. |
| 39. | Kar BR, Babu R., 2004 | Case reports Methotrexate in Resistant ENL 1. <i>Int J Lepr other Mycobact Dis.</i> 2004;72(4):480–2. |
| 40. | Hossain D., 2013 | Using methotrexate to treat patients with ENL unresponsive to steroids and clofazimine: a report on 9 patients. <i>Lepr Rev.</i> 2013;84(1):105–13. |
| 41. | Wolverton SE, Wu JJ., 2021 | Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. |

Pedoman tata laksana ENL

Menurut WHO, rekomendasi tata laksana ENL didasarkan atas klasifikasi derajat keparahan.⁶ ENL ringan dikelola dengan analgesik (aspirin, indometasin, ibuprofen, diklofenak, asetaminofen, tramadol).¹ Jika ada perburukan dan peningkatan *Severity Scale* ENLIST menjadi 8 atau lebih, ENL harus diklasifikasikan ulang sebagai ENL berat dan dikelola dengan tata laksana terapi ENL berat.⁶ Pemantauan harus dilakukan setiap dua minggu, menggunakan *Severity Scale* dan tes fungsi saraf.⁶ Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dapat mengurangi sintesis prostaglandin dan membantu supresi ringan pada reaksi antigen-antibodi dan produksi antibodi yang dapat memperingan reaksi. Aspirin dapat diberikan dengan dosis 600 mg setiap 6 jam setelah makan dan jika terdapat perbaikan gejala, obat dapat dikurangi.⁷

Selain aspirin, parasetamol dapat membantu dalam mengendalikan nyeri dan demam dengan dosis 1000 mg setiap 8 jam.⁸ Selain itu, kolkisin pun terbukti dapat menghambat kerusakan vaskular dengan menghambat kemotaksis neutrofil, dosis kolkisin yang direkomendasikan adalah 0,5 mg dikonsumsi 3 kali sehari setelah makan dan jika terdapat perbaikan maka dapat dikurangi dosisnya. Kolkisin memiliki sejumlah efek samping seperti diare, kerontokan rambut, purpura, miopati, azoospermia *reversible*, dan depresi sumsum tulang.²

Tidak hanya kolkisin, klorokuin dapat menjadi alternatif dengan dosis 250 mg sebanyak tiga kali per hari lalu dapat diturunkan dosisnya sampai dosis 250 mg sekali sehari jika terdapat perbaikan.² Namun, dalam penggunaannya, klorokuin memiliki efek kardiotosik karena dapat memperpanjang interval QT yang akan menyebabkan aritmia maligna.⁹

Pedoman WHO untuk pengelolaan reaksi ENL secara umum memiliki prinsip:⁶

- Reaksi ENL yang parah sering berulang dan kronis dan dapat bervariasi dalam presentasinya.
- Penatalaksanaan ENL yang berat paling baik dilakukan oleh dokter di pusat rujukan.

- Dosis dan durasi pengobatan obat anti-reaksi dapat disesuaikan oleh dokter sesuai dengan kebutuhan masing-masing pasien.

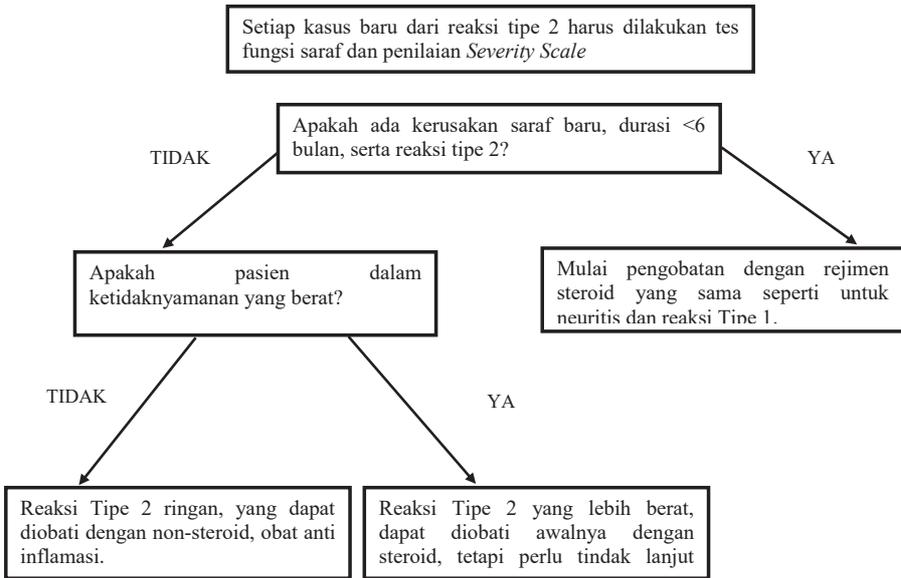
Sedangkan definisi reaksi ENL yang berat meliputi kondisi sebagai berikut:⁶

1. Banyak nodul ENL dengan demam tinggi
2. ENL nodul dan neuritis
3. ENL ulserasi dan pustular
4. Episode berulang ENL
5. Keterlibatan organ lain (misalnya mata, testis, kelenjar getah bening, sendi).

Pada *severe* ENL, WHO merekomendasikan untuk diberikan pengobatan kortikosteroid.⁶ Mekanisme kerja kortikosteroid adalah dengan menginhibisi inflamasi fase awal dan lanjut. Adapun juga, kortikosteroid menurunkan kemotaksis neutrofil dan menginhibisi enzim prostaglandin sintase. Selain itu, kortikosteroid pun bekerja dengan menekan sel-T hingga faktor proinflamasi, termasuk TNF- α .^{2,8} Dosis yang direkomendasi oleh WHO adalah prednisolone mulai dari dosis *moderate* sebesar 30–40mg per hari untuk orang dewasa.⁶ Selain itu, Costa et al merekomendasikan prednisone sebanyak 1–1,5 mg/kg/hari yang diberikan selama 15 sampai 30 hari, lalu akan dilakukan *tapering off*.¹⁰

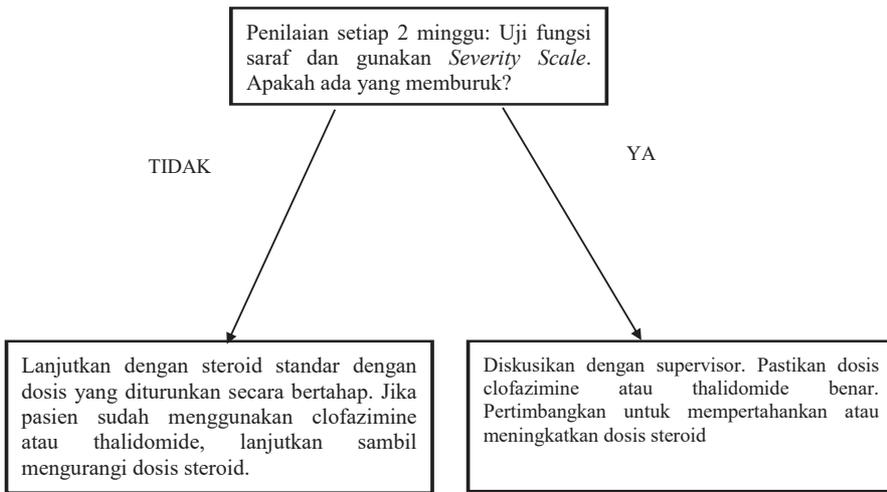
Menurut WHO, terdapat beberapa indikasi dalam penggunaan rejimen thalidomide dan klofazimin bersama dengan kortikosteroid atau sebagai obat lini kedua, yaitu:⁶

1. Pasien tidak berespons terhadap pengobatan dengan kortikosteroid atau memerlukan dosis yang lebih tinggi daripada dosis seharusnya
2. Pasien dengan ketergantungan steroid, yang jika dilakukan *tapering off* akan mengalami *flare*
3. Pasien dengan komorbid serius



Gambar 3.1 Algoritme memulai terapi pada reaksi Tipe 2.⁶

Reaksi tipe 2 cukup bervariasi dan mungkin terus berulang beberapa tahun. *Severity Scale* ENL adalah metode yang berguna untuk memantau kemajuan terapi. Penggunaan steroid efektif sebagai terapi ENL, namun penggunaan jangka panjang pada kasus kronis menjadi masalah. Thalidomide efektif dan mengurangi kebutuhan pengobatan steroid jangka panjang. Efek teratogenik thalidomide berarti tidak tersedia untuk digunakan di banyak negara. Ketika thalidomide tidak dapat digunakan, clofazimine adalah alternatif yang lebih lemah. Sementara banyak pasien dengan reaksi Tipe 2 merespons dengan baik terhadap steroid jangka pendek, sebanyak 50% mungkin mendapatkan serangan berulang, dengan tingkat keparahan yang bervariasi. Ketika serangan kedua terjadi, terutama jika parah, disarankan untuk menambahkan obat lain, baik thalidomide jika tersedia, atau clofazimine untuk mengurangi kebutuhan steroid.⁶



Gambar 3.2 Algoritme follow up pengobatan pasien dengan reaksi tipe 2.⁶

Klofazimin

Klofazimin adalah antimikroba yang memiliki kemampuan antiinflamasi dengan menghambat proliferasi limfosit T, menghambat motilitas neutrofil dan menekan Th-1.^{2,11} Klofazimin dapat digunakan bersamaan dengan steroid untuk mengurangi ketergantungan maupun dosis steroid yang terlalu tinggi untuk meredakan reaksi ENL. Menurut WHO, rejimen pemberian klofazimin adalah sebagai berikut:

1. 300 mg, per hari dalam 1 bulan;
2. 200 mg, per hari untuk 3-6 bulan;
3. 100 mg, per hari sampai gejala menghilang.

Namun, kekurangan dari klofazimin adalah waktu yang diperlukan sekitar 4–6 minggu untuk menunjukkan adanya efek.⁸ Selain itu, didapatkan data bahwa pemakaian klofazimin dapat mencapai durasi 24 bulan.² Penggunaan klofazimin juga memiliki efek samping berupa diskolorasi pada kulit berupa warna merah kecokelatan.¹¹

Thalidomide

Selain klofazimin, thalidomide adalah obat yang sering disebut-sebut dalam proses tata laksana reaksi ENL. Menurut Upputuri *et al.*, thalidomide efektif dalam tata laksana pasien dengan reaksi ENL kronis atau rekuren.¹² Thalidomide bekerja dengan cara menghambat ekspresi gen TNF- α yang terlibat dalam patogenesis kerusakan syaraf pada kusta dan berkontribusi terhadap efek antinflammasi.¹¹ Adapun juga menurut Habibie *et al.*, thalidomide juga menghambat angiogenesis dengan cara mengurangi faktor pertumbuhan fibroblas dan vaskularisasi.⁸ Thalidomide dapat menekan manifestasi reaksi ENL dalam waktu 48–72 jam. Mekanisme kerja thalidomide sungguh cepat dan lebih efektif melebihi aspirin, klofazimin dan *pentoxiphylline*. Sehingga thalidomide sering dikombinasikan dengan kortikosteroid.²

Pada reaksi ENL yang *severe*, thalidomide diberikan sebesar 400 mg saat malam hari atau 100 mg selama 4 kali sehari. Dengan dosis ini, reaksi dapat mengalami perbaikan dalam waktu 48 jam. Kemudian, dosis akan dikurangi pelan-pelan sebanyak 100 mg setiap bulannya.³ Menurut Upputuri *et al.*, dosis awal adalah 300 mg per hari untuk 1 bulan, lalu 200 mg per hari untuk 1 bulan, dan 100 mg per hari untuk 1 bulan.¹² Selanjutnya pasien akan mendapat dosis *maintainance* sebesar 50 mg per hari sampai remisi dan dosis akan dilakukan *tapering off*.

Sebuah laporan kasus dilakukan oleh Habibie dan Listiawan menggunakan thalidomide pada pasien kusta dengan tipe *borderline lepromatous* berusia 39 tahun yang mengalami reaksi ENL dengan *steroid dependent*.⁸ Pasien dengan keluhan utama berupa benjolan berulang pada kulit. Keluhan ini disertai demam berulang sejak 4 tahun yang lalu jika dosis steroid diturunkan, sejak saat itu pasien tidak pernah berhenti mengonsumsi steroid. Pasien mengonsumsi metilprednisolon 4 mg setiap hari di pagi hari dan tidak ada keluhan benjolan, demam dan nyeri pada saraf saat datang. Pasien memulai mendapatkan pengobatan kusta MDT pada tahun 2010 dan menyelesaikan pengobatan kusta setelah 12 bulan. Terapi steroid diberikan sejak tahun 2010 untuk mengobati reaksi kusta, mendapat prednison selama beberapa minggu. Sejak saat itu, pasien tidak pernah berhenti mendapatkan obat steroid (prednison, metil

prednisolon, deksametason) dengan dosis bervariasi karena sering mengeluh benjolan dan nyeri disertai demam yang muncul setiap kali dosis steroid diturunkan. Beberapa bulan setelah penggunaan steroid dimulai, pasien mengalami bengkak di sekitar wajah dan berat badan bertambah.⁸



Gambar 3.3
Pasien laki-laki 39 tahun dengan keluhan madarosis, facies leonine, dan edema di sekitar wajahnya.⁸



Gambar 3.4 Kedua daun telinga menunjukkan penebalan tetapi tidak ada nodul atau makula merah.⁸



Gambar 3.5 Deformitas pada digiti 1 manus dextra.⁸



Gambar 3.6
Xerosis di seujur tubuh.
Tidak ada nodul, tidak ada
makula hipopigmentasi atau
hiperpigmentasi.⁸

Pasien memulai thalidomide pada hari kedua rawat inap, dengan dosis awal 50 mg dua kali sehari, dan masih mengonsumsi metil prednisolon 4 mg setiap hari pada pagi hari, akan diturunkan secara perlahan. Metil prednisolon mulai diturunkan pada hari ke 4 dengan dosis 2 mg setiap hari pada pagi hari, dan pada hari ke 10 dirawat di rumah sakit, metil prednisolon diturunkan menjadi 2 mg setiap 2 hari. Dosis thalidomide diubah pada hari ke-23 menjadi 100 mg sehari diberikan pada malam hari, pada hari yang sama ketika metil prednisolon diberikan 2 mg setiap 3 hari. Setelah 31 hari, metil prednisolon dihentikan dan hanya diberikan thalidomide, dan pada hari ke 32 thalidomide diturunkan menjadi 50 mg setiap hari (dikonsumsi pada malam hari). Thalidomide 50 mg setiap hari dilanjutkan, 3 minggu setelah steroid dihentikan.⁸

Setiap efek samping dan keluhan pasien diamati. Tidak ada efek samping yang serius, pasien hanya mengeluh nyeri pada kaki dan kram pada kedua tangan, tetapi tidak pernah muncul benjolan nyeri dan demam sejak metil prednisolon berhenti sampai keluar dari rumah sakit setelah kurang lebih satu bulan. Pengobatan simtomatik lainnya juga diberikan, seperti vitamin B kompleks dan obat antiinflamasi non steroid (NSAID).⁸

Penggunaan singkat steroid efektif dalam pengelolaan ENL, terutama diperlukan jika didapatkan neuritis. Kadang-kadang terdapat kesulitan dalam menurunkan dosis steroid, bahkan ketika dosis telah diturunkan ke dosis pemeliharaan, yang menyebabkan manifestasi klinis ENL sering kambuh. Sebuah literatur menyatakan ketergantungan steroid menandakan pasien bahwa pada pengurangan dosis prednison di bawah 10 mg OD, pasien mengalami episode reaksi ENL baru atau mengalami perburukan ENL yang sudah ada sebelumnya.¹³ Pada pasien ini yang menjalani pengobatan steroid jangka panjang, seringkali mengalami ENL berulang setiap kali dosis steroid diturunkan di bawah 10 mg.^{14,15}

Ketergantungan steroid adalah kondisi yang sulit untuk dikelola.¹⁴ Sebuah eksperimen klinis melakukan thalidomide 100 mg setiap hari untuk melepaskan ketergantungan steroid pada 4 pasien kusta. Rata-rata penggunaan steroid pada keempat pasien ini adalah 20 mg

prednison setiap hari, dan jika dosis diturunkan, maka terjadi reaksi ENL. Thalidomide 100 mg setiap hari diberikan kepada pasien tersebut dan ketika manifestasi klinis ENL mereda, steroid diturunkan secara perlahan menjadi 5 mg setiap hari, kemudian dosis thalidomide juga diturunkan sampai manifestasi klinis ENL tidak muncul lagi.¹⁵ Dalam kasus tersebut, thalidomide digunakan dalam pengelolaan pasien ENL yang ketergantungan steroid.

Pada studi kasus oleh Habibie dan Listiawan, dosis steroid diturunkan secara perlahan sambil mengamati manifestasi klinis dan keluhan pasien.⁸ Metil prednisolon diturunkan 2 mg setiap 3 hari jika terjadi ENL. Dosis awal thalidomide adalah 2 kali 50 mg, diberikan pada siang dan malam hari, kemudian 100 mg pada malam hari pada hari ke-24 dirawat di rumah sakit. Dosis metil prednisolon terus diturunkan sampai dihentikan pada hari ke-31, dan dosis thalidomide dikurangi menjadi 50 mg sekali sehari pada hari setelah steroid dihentikan. Thalidomide akhirnya dihentikan setelah 50 hari, dan pasien ini masih dalam observasi peneliti.⁸

Mengontrol ENL dengan mengganti steroid dengan thalidomide lebih sulit daripada menggunakan thalidomide dari awal.⁸ Steroid harus dikurangi secara bertahap. Mungkin diperlukan beberapa minggu untuk mengurangi steroid dan mendapatkan kontrol dengan thalidomide saja. Oleh karena itu, beralih ke thalidomide dari steroid harus dilakukan lebih awal.¹⁶

Mekanisme aksi thalidomide tidak sepenuhnya dipahami tetapi kemungkinan termasuk penghambatan TNF- α . Thalidomide juga menghambat angiogenesis dengan menurunkan faktor pertumbuhan fibroblastik dasar dan endotel vaskular. Oleh karena efek imunomodulator dan *antitumor necrosis factor* α , serta antiangiogenik, thalidomide berguna untuk gangguan inflamasi spektrum luas.^{17,18} Thalidomide sangat efektif pada manajemen ENL, dianggap sebagai lini pertama dalam hal efisiensi klinis. karena menampilkan beberapa bentuk efek pada 90% pasien dengan ENL. Efek klinis obat dapat diamati sejak hari pertama penggunaan. Gejala subjektif, seperti nyeri dan edema, serta gejala umum seperti pireksia berkurang secara

dramatis sehingga efektivitas thalidomide berguna sebagai kriteria diagnostik ENL.¹⁹

Thalidomide pertama kali diproduksi pada tahun 1957 dan ditarik pada tahun 1961 karena efek teratogeniknya ketika diberikan pada awal kehamilan. Namun, pengobatan ini berguna untuk mengatasi ENL yang berat. *WHO Expert Committee on Leprosy* ketujuh (WHO 1997) menyatakan, "Thalidomide juga efektif untuk pengobatan ENL yang berat. Harus ditunjukkan, bahwa karena efek teratogeniknya, thalidomide tidak boleh diberikan kepada wanita usia subur. Thalidomide harus digunakan hanya pada pasien pria atau wanita pascamenopause yang menjadi tergantung pada kortikosteroid, serta harus diberikan hanya di bawah pengawasan medis yang ketat di pusat rujukan terdekat."²⁰ Pada tahun 1998, Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat menyetujui penggunaan thalidomide untuk ENL, di bawah program yang komprehensif untuk mengontrol persepsan, pengeluaran, dan penggunaan obat.²¹ Pada tahun 2003, sebuah dokumen diproduksi oleh WHO berjudul "*No role for thalidomide in leprosy*". Dikatakan bahwa ENL berat sekarang jarang terjadi, dan karena thalidomide tidak mengobati neuritis, maka hanya sedikit manfaatnya, serta memberikan peringatan mengenai efek samping teratogenik, jika thalidomide dipromosikan untuk pengelolaan ENL. Kemudian, *WHO Expert Committee on Leprosy* kedelapan (WHO 2012) menyatakan: "Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan kegunaan thalidomide dalam pengobatan reaksi ENL akut, penggunaannya dibatasi karena efek teratogeniknya dan dari segi pertimbangan etika dan hukum. Selain itu, ketersediaan thalidomide dibatasi oleh pembatasan impor dan pasokan di banyak negara endemik. Oleh karena itu, WHO merekomendasikan penggunaannya hanya di bawah pengawasan medis yang ketat di fasilitas rujukan khusus".²²

Dua perkembangan telah mengintensifkan diskusi tentang penggunaan thalidomide. Sebuah studi retrospektif besar di Ethiopia menunjukkan sifat kronis dari kondisi tersebut, yang bertahan selama lebih dari 24 bulan pada 50% pasien yang didiagnosis dengan ENL, dan selama lebih dari empat tahun pada 14%. Selain itu, pasien dengan

ENL kronis memiliki tingkat kematian yang meningkat secara signifikan, yang dalam banyak kasus dapat dikaitkan dengan penggunaan steroid yang berkepanjangan.²³ Hal ini jelas menunjukkan perlunya pengobatan *steroid-sparing* dalam pengelolaan ENL yang parah dan berkepanjangan dengan thalidomide menjadi obat yang paling efektif dalam hal ini.⁶

Meski penggunaan thalidomide sering kali efektif dan beberapa studi menunjukkan manfaat dari thalidomide terhadap reaksi ENL, namun menurut *The Eighth WHO Expert Committee on Leprosy*, penggunaannya terbatas karena efek teratogenik dan pertimbangan etis. Sehingga, ketersediaan thalidomide sangat terbatas baik dalam *import* maupun *supply* pada negara-negara endemik, salah satunya Indonesia.⁶

Pentoxifylline

Pentoxifylline adalah turunan *methyl-xanthine* dengan efek antiinflamasi. Pentoxifylline memberikan efek imunomodulasi dengan menurunkan adhesi leukosit, degranulasi neutrofil dan monosit untuk TNF, menurunkan IL-1 dan TNF, menghambat aktivasi limfosit T dan B, serta menurunkan aktivitas *natural killer cell*. Beberapa studi menunjukkan bahwa obat ini memperbaiki gejala sistemik reaksi ENL dan dapat menjadi alternatif untuk pengganti thalidomide (namun tidak seefektif thalidomide). Selain itu, obat ini dapat menjadi pilihan untuk pasien dengan *Human immunodeficiency virus (HIV)* dimana kortikosteroid dapat menjadi kontraindikasi. Dosis dewasa sekitar 400–800 mg 2–3x sehari. Namun, efek samping dari pentoxifylline adalah mulut kering atau dehidrasi, konstipasi, anoreksia, kolesistitis, meningitis aseptis, kejang, kebingungan, depresi, ansietas.⁴

Azathioprine

Azathioprine (AZA) adalah obat immunosupresan thiopurine yang digunakan untuk tata laksana penyakit autoimun dan penyakit inflamasi pada kulit, salah satunya reaksi ENL.²⁴ Mekanisme kerja AZA dengan menghambat sintesis purin, inhibitor sel T yang poten, menghambat

proliferasi sel B, monosit, neutrofil, bahkan TNF α . Azathioprine sering digunakan dalam tata laksana reaksi ENL sebagai *steroid sparing agent*. Dosis yang digunakan biasanya 2–3mg/kg/hari. Efek samping yang dapat terjadi adalah *myelosuppression*, infeksi, keganasan, teratogenik, hipersensitivitas, gastritis, dan pankreatitis.²⁵

Cyclosporine A (Ciclosporin)

Ciclosporin merupakan immunosupresan kuat yang digunakan pada terapi psoriasis, Bechet's disease, artritis rematoid, *inflammatory bowel disease*, dan transplantasi organ. Ciclosporin menghambat *cell mediated immunity*, produksi antibodi sel T dependen, produksi dan pelepasan limfokin seperti IL-2 pada ENL. Ciclosporin juga berperan dalam mengembalikan aktivitas *T suppressor cells*.²⁶ Karena Ciclosporin memiliki *onset of action* yang lambat dan memerlukan waktu sekitar 2–4 minggu untuk mencapai efek terapeutik, maka penggunaannya disertai dengan pemberian prednisolon pada saat yang bersamaan kemudian diturunkan secara bertahap.²⁷

Penggunaan Ciclosporin pada pengobatan ENL akut memberikan hasil yang menjanjikan, namun pada pengobatan ENL kronis yang telah menerima pengobatan steroid, penggunaan Ciclosporin tidak menunjukkan efek *steroid-sparing* yang signifikan.²⁶

Plasma exchange

Plasma exchange membantu menghilangkan kompleks imun yang terbentuk pada pasien ENL. *Plasma exchange* telah berhasil dilakukan pada 4 pasien ENL yang gagal dengan terapi konvensional. Namun terapi *plasma exchange* tidak cocok diterapkan pada negara endemis karena biayanya yang mahal.²⁸

Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil adalah morpholino ester yang berasal dari obat lama, asam mycophenolic, yang telah diisolasi dari kultur "*Penicillium stoloniferum*". Asam mikofenolat, yang merupakan asam organik

lemah yang larut dalam lemak, terbukti memiliki sifat antibakteri, antivirus, antijamur, antitumoral, dan kekebalan tubuh.²⁹ *Prodrug Mycophenolic Acid* bertindak sebagai inhibitor inosine mono phosphate dehydrogenase (IMPDH) yang merupakan enzim pembatas laju dalam sintesis *denovo* nukleotida guanosin.³⁰

Mycophenolate Mofetil mungkin merupakan agen hemat steroid penting untuk reaksi ENL di mana kortison sistemik dikontraindikasikan untuk mengontrol gejala dengan cepat dan remisi yang berlangsung selama 6 sampai 8 bulan.³⁰ Kasus dengan eritema nodosum yang tidak menanggapi kalium iodida, azathioprine, dan indomethacine dilaporkan perbaiki dengan *mycophenolate mofetil* 1g/hari. Remisi total dicapai dalam tiga bulan.²⁹

Agen Biologis

Penghambat TNF- α memainkan peran kunci dalam patogenesis ENL, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya yang memberikan alasan untuk penggunaan penghambat TNF- α dalam ENL.³¹

- Infliximab adalah antibodi monoklonal chimeric manusia-murine terhadap TNF- α . Menurut Faber et al 2006 infliximab digunakan pada pasien yang didiagnosis dengan kusta lepromatosa dimorfik, yang telah mendapatkan polikemoterapi, bersama dengan ENL yang tidak responsif terhadap prednison, pentoxifylline, dan thalidomide. Setelah 24 jam, gejala ENL berkurang secara signifikan. Setelah dua administrasi infliximab selama minggu ke-2 dan ke-6, dan dengan tindak lanjut selama satu tahun, tidak ada episode ENL lebih lanjut yang dijelaskan.
- Etanercept adalah protein fusi dimer dari bagian ekstraseluler reseptor TNF p75 yang digabungkan dengan IgG1.³² Menurut Santos *et al.*, tahun 2017 terdapat respons yang baik terhadap etanercept, reaksinya saat ini hanya dikontrol dengan pemberian obat dalam dosis mingguan.³³

Terapi terkini

ENL adalah komplikasi sistemik rekuren yang kronis pada lepra multibasiler yang sering disertai dengan neuritis, iritis, orkitis, dan artritis. Pengobatan terkini ENL meliputi penggunaan methotrexate, yang memiliki efek anti inflamasi dan immunosupresif, Meski begitu, penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas methotrexate dalam pengobatan ENL masih perlu dikaji lebih jauh. **Farmakodinamik**

Methotrexate

Methotrexate termasuk obat esensial dalam daftar model WHO. Dokter kulit dan leprolog sudah familiar dengan MTX, yang tersedia secara luas dan terjangkau dibandingkan dengan agen lain yang digunakan untuk mengelola ENL.¹⁰ Methotrexate (MTX) adalah agen immunosupresan yang digunakan dalam pengobatan penyakit ganas, inflamasi, dan antimetabolit folat yang mengikat dan menghambat dihidrofolat reduktase dan sintetase timidilat, sehingga menghambat sintesis DNA, perbaikan, dan replikasi sel.²

Skema pengobatan metotreksat heterogen, dimulai dengan dosis mingguan.³ Tolerabilitasnya baik, tanpa efek samping atau efek samping serius pada 19 pasien dari 21 pasien di antaranya dilaporkan.³ Dosis rendah metotreksat menekan pembelahan sel mononuklear dan menghambat respons mereka terhadap interleukin 2, menekan kemotaksis neutrofil dan monosit *in vitro* dan *in vivo*, dan menekan aktivitas sel Langerhans dan sintesis leukotrien B4 oleh neutrofil,⁴ yang juga berkontribusi pada manifestasi ENL. Studi menunjukkan bahwa tindakan yang paling penting adalah peningkatan tingkat adenosin, penurunan tingkat sitokin proinflamasi dan peningkatan tingkat sitokin antiinflamasi.⁵

1. Farmakokinetik Methotrexate

Dalam pemberian oral, MTX diabsorpsi di bagian proksimal jejunum dengan bantuan transporter *proton-coupled-folate*. Setelah diserap, bioavailabilitas dari MTX cukup tinggi sekitar 64–90% dan tingkat konsentrasi plasma setelah 2 jam pemberian sekitar 0.3 and 1.6 $\mu\text{mol/L}$.³⁴ Jika dosis yang akan diberikan lebih dari 20 mg/minggu, maka pemberian via injeksi yang lebih baik untuk dipilih.³⁵ Setelah diabsorpsi, MTX dimetabolisme di hepar dan diubah

menjadi 7-hydroxymethotrexate (7-OH-MTX) yang merupakan metabolit utama MTX. Setelah MTX bekerja, maka MTX akan diekskresi melalui ginjal. Obat ini akan difiltrasi di glomerulus dan mengalami reabsorpsi aktif di tubular ginjal. Waktu paruh MTX di plasma sekitar 4,5–10 jam pada orang normal. Namun pada pasien tertentu yang mengalami gangguan ginjal, maka akan terjadi gangguan dalam eliminasi metabolit MTX.³⁴

2. Indikasi MTX

Penggunaan methotrexate sebagai terapi ENL yang memiliki efek anti inflamasi dan immunosupresif dapat digunakan dalam beberapa kondisi:

- *steroid-sparing agent* khususnya bagi yang membutuhkan terapi steroid jangka panjang;³⁶
- reaksi ENL yang resistan terhadap terapi reaksi standar;³⁷
- pasien tidak dapat/kontraindikasi untuk pemberian terapi reaksi standar;^{5,38}
- terapi pada ENL yang rekuren jika dosis steroid diturunkan;^{37,38}
- pasien yang tidak dapat mentoleransi steroid dosis besar, khususnya pasien dengan diabetes.³⁸

3. Dosis dan cara pemberian

Dosis MTX yang digunakan untuk terapi ENL adalah 5–20mg/minggu, dua hingga tiga kali seminggu disertai suplementasi folat.

- a. Kar *et al.*, pada terapi ENL akut menggunakan dosis MTX 15mg, tiga kali seminggu setiap 12 jam, disertai prednisolone 20 mg/minggu, dosis MTX kemudian dilakukan *tapered off* 2,5 mg/minggu hingga 7.5mg/minggu (sampai publikasi).³⁹
- b. Hasan *et al.*, menggunakan dosis MTX 2,5 mg, setiap 12 jam, tiga kali seminggu, di tapered up hingga 7.5 mg/minggu selama 6 bulan, prednisolone dosis inisial 40mg/hari selama 3 bulan, di-*tapered off* hingga 5 mg/minggu, serta asam folat 5 mg/hari selama 5 hari/minggu untuk 6 bulan.³⁶
- c. Hossain menggunakan dosis MTX 7.5 mg/minggu selama 24–30 bulan. Disertai prednisolone dosis inisial 30mg/hari (<45kg)

hingga 40 mg/hari (>45kg) selama 3–6 bulan. Ditapered off hingga 15–20 mg/hari selama 6–9 bulan berikutnya. Kemudian dikurangi lagi setiap 3 bulan hingga dosis 2.5 mg/minggu. Lama terapi total adalah 24–36 bulan. Gejala sistemik membaik setelah terapi minggu kedua sampai keempat, lesi kulit menghilang sempurna dalam 9–15 bulan, neuritis membaik setelah 2–3 tahun.⁴⁰

- d. Rahul *et al.*, menggunakan MTX 15 mg/minggu, tiga kali seminggu disertai prednisolone maintenance <15–20mg/hari (tidak disebutkan secara rinci) selama 6 bulan hingga 1 tahun. Resolusi ENL dicapai dalam 2–3 bulan terapi. Remisi persisten selama 18–24 bulan.³⁷
- e. Perez-Molina *et al.*, pada ENL rekuren menggunakan dosis inisial MTX 5 mg/minggu, ditingkatkan bertahap hingga dosis maksimum 20 mg/minggu. Dosis *maintenance* 15 mg/minggu disertai dosis maintenance prednisone 2.5 mg/hari. Respons terapi berupa perbaikan gejala klinis dan menurunnya kebutuhan dosis prednisone.³⁸
- f. Penelitian *double blind randomized controlled trial* (RCT) *multicentre* oleh de Barros *et al.*, yang sedang berlangsung menggunakan dosis MTX inisial 10mg/minggu, kemudian di *tapered up* 15 mg (untuk BB <60kg) hingga 20mg (untuk BB >60mg) selama 48 minggu disertai prednisolone 40mg/hari yang di-*tapered off* selama 20 minggu.⁵

4. Efek Samping

Efek samping metotreksat yang paling umum adalah gangguan pencernaan meliputi mual, muntah, ulkus, nafsu makan menurun, namun pada sebagian besar pasien dapat ditangani dengan baik.¹ Efek samping utama metotreksat adalah hepatotoksitas, mirip dengan defisiensi folat dan dapat dicegah dengan pemberian asam folat.² Sering didapatkan sedikit peningkatan kadar aminotransferase. Jarang terjadi steatosis, fibrosis, dan sirosis pada penggunaan dengan dosis rendah. Pada penggunaan jangka panjang, diperlukan pemeriksaan USG dan biopsi hati untuk memastikan tingkat kerusakan pada hati. Pada pemberian dosis

tinggi, dapat terjadi ulkus gaster. Efek samping lain dari metotreksat meliputi alopesia, rasa lelah, demam, peningkatan risiko infeksi, penurunan jumlah leukosit, perdarahan saluran cerna, pankreatitis, supresi sumsum tulang (anemia aplastik), keganasan (kelainan limfoproliferatif), infeksi, pneumonitis interstitial, dan gagal ginjal.³

5. Kontraindikasi

Metotreksat tidak boleh diberikan pada pasien yang hipersensitif terhadap obat ini. Ibu hamil dan menyusui sebaiknya tidak diberikan metotreksat karena akan meningkatkan risiko teratogenik dan metotreksat diekskresikan melalui air susu. Hati-hati pemberian pada pasien-pasien yang memiliki riwayat kelainan darah sebelumnya, seperti hypoplasia sumsum tulang, leukopenia, trombositopenia, atau anemia.⁴ Kontraindikasi lain metotreksat yaitu pasien dengan penyakit hati kronis, sirosis, hepatitis karena alkohol, atau pecandu alkohol kronis. Selain itu pemberian metotreksat tidak direkomendasikan pada pasien dengan HIV/AIDS, diskrasia darah, gangguan fungsi ginjal, pasien yang menjalani radioterapi.³

6. Interaksi obat

Penggunaan methotrexate dengan beberapa pengobatan lain dapat menimbulkan interaksi tertentu, di antaranya.

a. NSAIDs

Penggunaan metotreksat bersama dengan NSAIDs menimbulkan efek samping serius berupa toksisitas hati, gagal ginjal akut, dan sitopenia.⁵

b. Doksisisiklin

Penggunaan metotreksat dengan doksisisiklin dapat menyebabkan pansitopenia, namun belum diketahui pasti mekanismenya, ada pendapat yang mengatakan kemungkinan terjadi kompetisi doksisisiklin dengan metotreksat pada tempat terikatnya, yang menyebabkan kadar metotreksat plasma meningkat, menyebabkan terjadinya toksisitas metotreksat hingga terjadi pansitopenia.⁶

Berikut adalah daftar obat-obat yang berinteraksi dengan metotreksat.^{7,41}

Tabel 3.2 Interaksi Obat Metotreksat.^{7,41}

| Interaksi Obat-Metotreksat | | |
|---|---|--|
| Kategori obat | Contoh obat | Keterangan |
| Interaksi Obat Relatif Berisiko Tinggi^a | | |
| <i>Folate antagonists</i> | DHPS— <i>sulfamethoxazole</i> , <i>dapsone</i> | Sulfonamid, dapson menghambat enzim pertama dalam jalur reduksi folat dua langkah → myelosupresi |
| <i>Folate antagonists</i> | DHFR— <i>trimethoprim</i> | Methotrexate (MTX), trimethoprim menghambat enzim kedua dalam reduksi folat → mielosupresi |
| Pola hidup | <i>Alkohol</i> | Sebagian besar penyakit hati kronis dari MTX disertai dengan asupan alkohol yang menyertainya |
| Imunosupresan | Variasi yang luas—relatif jarang memiliki SAE ini dalam dermatologi | <i>Biologics</i> , inhibitor JAK, <i>traditional</i> (azathioprine, cyclosporine, mycophenolates, dll.), kemoterapi, kortikosteroid dosis tinggi dengan risiko infeksi berat dan/atau mielosupresi |
| Vaksin-langsung dilemahkan | Zostavax dan lainnya | Efikasi vaksin dapat berkurang, injeksi lengkap setidaknya 2 minggu sebelum memulai imunosupresi |
| Retinoid | Acitretin | Penggunaan kedua obat dalam jangka panjang secara bersamaan kemungkinan menyebabkan penyakit hati kronis |
| <i>Loop diuretics</i> | Furosemide, ethacrynic acid, lainnya | Dapat meningkatkan kadar MTX serum dan meningkatkan toksisitas potensial |

| Interaksi Obat-Metotreksat | | |
|----------------------------|--------------|---|
| Kategori obat | Contoh obat | Keterangan |
| Antiplatelet | Dipyrimadole | Akumulasi intraselular dari MTX dan potensial untuk meningkatkan toksisitas |
| <i>Miscellaneous</i> | Probenecid | sama (selain bersaing dengan MTX untuk sekresi tubulus ginjal) |

| Interaksi obat risiko rendah | | |
|---|-----------------------------|---|
| <i>Aromatic anticonvulsants</i> | Fenitoin | Perpindahan MTX dari protein plasma dengan meningkatkan kadar MTX dan berhubungan dengan toksisitas, namun kemungkinan efek ini transien dan risikonya lebih rendah |
| <i>Tetracycline antibacterials</i> | Doxycycline, minocycline | sama |
| Anti-inflamasi | Aspirin, NSAID | Sama |
| Antipsikotik | Phenothiazines | Sama |
| <i>Vaccines— inactivated or recombinant</i> | Shingrix dan banyak lainnya | Efikasi vaksin mungkin dapat berkurang, injeksi lengkap setidaknya 2 minggu sebelum memulai immunosupresi |
| <i>Bile acid sequestrants</i> | Kolestiramin | Dapat menurunkan absorpsi MTX dan menurunkan efikasi, berikan MTX 2 jam sebelum atau 6 jam sesudah Kolestiramin |

^aKeseluruhan interaksi obat dengan risiko tertinggi ditunjukkan dalam ***bold italics***.

Peningkatan dramatis dalam jumlah interaksi obat dalam pengobatan memerlukan beberapa tingkat selektivitas dalam tabel ini (penggunaan umum, risiko relatif, fokus pada rawat jalan rx)

CS, Kortikosteroid; DBD, dihidrofolat reduktase; DHPS, sintetase dihidropteroat; JAK, janus kinase; NSAID, obat antiinflamasi nonsteroid; SAE, efek samping yang serius.

Data dari Facts & Comparisons eAnswers [online database]. St. Louis: Wolters Kluwer. [<https://www.wolterskluwer.com/facts-comparisons-online/>]; Hansten PD, Horn JR. The Top 100 Drug Interactions: A Guide to Patient Management, 2019 Edition. Freeland, WA: H&H Publications, 2019. [<http://www.hanstenandhorn.com/>].

3.3 Kesimpulan

Reaksi kusta adalah peristiwa klinis yang penting (terjadi sebelum, selama dan bahkan setelah pengobatan selesai). Reaksi ini dapat memengaruhi pengobatan dan memengaruhi kualitas hidup pasien. Penanganan reaksi ENL memerlukan kecermatan dan kehati-hatian. Diagnosis yang cepat dan akurat disertai penanganan awal yang cepat sangat menentukan luaran klinis pasien.

3.4 Tindak Lanjut

Mengelola reaksi kusta melibatkan beberapa langkah, di antaranya menyadari bahwa suatu reaksi terjadi pada seseorang yang diketahui menderita kusta, mengingat bahwa suatu reaksi mungkin sudah ada pada saat diagnosis, menilai situasi secara akurat, khususnya menguji fungsi saraf, meresepkan dan memulai pengobatan yang benar, dan memberikan tindak lanjut, pemantauan, serta penyesuaian pengobatan, sesuai dengan responsnya. Dengan kajian berikut, perlu dilakukan pula penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas metotreksat dan kortikosteroid pada tata laksana reaksi ENL sehingga dapat menerapkan tata laksana terkini ENL kepada pasien-pasien yang tidak berespons baik terhadap pengobatan utama sebagai suatu pilihan pengobatan mutakhir dengan berhati-hati terhadap efek samping yang dapat muncul.

Referensi

1. WHO. WHO Guidelines for the management of severe erythema nodosum leprosum (ENL) reactions. <http://www.who.int/lep/research/WHOenlguide.pdf>, 2016
2. Sanghi S. IAL Textbook of Leprosy. Vol. 66, Medical Journal Armed Forces India. 2010. p. 284.
3. Walker SL, Knight KL, Pai V V., Nicholls PG, Alinda M, Butlin CR, et al. The development of a severity scale for Erythema Nodosum Leprosum – the ENLIST ENL severity scale. *Lep Rev.* 2016;87(3):332–46.

4. Hassan I, Dorjay K, Anwar P. Pentoxifylline and its applications in dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):510.
5. De Barros B, Lambert SM, Shah M, Pai V V., Darlong J, Rozario BJ, et al. Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (MaPs in ENL) protocol: A double-blind randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2020;10(11); e037700.
6. World Health Organization. *Leprosy hansen disease: management of reactions and prevention of disabilities: technical guidance.* 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332022..>
7. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, dan Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Edisi 20. New York NY, McGraw Hill Education. 2018. 2677–2678 p.
8. Habibie DP, Listiawan MY. Penggunaan Thalidomide pada Pasien Lepra dengan Erythema Nodosum Leprosum yang Ketergantungan Steroid : Sebuah Laporan Kasus (The Use of Thalidomide in Steroid Dependent Nodosum Leprosum Leprosy Patient : A Case Report). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin – Periodical of Dermatology and Venereology* 2016;28(2);90-96
9. Mubagwa K. Cardiac effects and toxicity of chloroquine: a short update. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;106057.
10. Costa PDSS, Fraga LR, Kowalski TW, Daxbacher ELR, Schuler-Faccini L, Vianna FSL. Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. *Acta Trop.* 2018 Jul;183:134-141.
11. Pai V. Role of clofazimine in management of reactions in leprosy: A brief overview. *Indian J Drugs Dermatology.* 2015;1(1):12–5.
12. Upputuri B, Pallapati MS, Tarwater P, Srikantam A. Thalidomide in the treatment of erythema nodosum leprosum (ENL) in an outpatient setting: A five-year retrospective analysis from a leprosy referral centre in India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(10):1–13.
13. Chaundhry NS, Rath SR, Visvanath V, Torsekar RG. Our experience of the use of thalidomide in steroid-dependent severe erythema nodosum leprosum. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2009; 75: 1-2.

14. Forno C, Häusermann P, Hartz C, Itin P, Blum J. The difficulty in diagnosis and treatment of leprosy. *J Travel Med* 2010; 17: 281-3.
15. Listiawan MY. Reaksi kusta tipe 2: diagnosis dan penatalaksanaanya. In: Prakoeswa CRS, Agusni I, Listiawan MY, editors. *Kapita Selektu penatalaksanaan morbus Hansen terkini*. Surabaya: dept/SMF. Ilmu kesehatan kulit dan kelamin fakultas kedokteran universitas airlangga/RSUD Dr. Soetomo. 2013. Hal.50-6.
16. Kar HK, Sharma P. Management of leprosy reactions. In: Kar HK, Kumar B, editors. *Indian Association of Leprologists, IAL textbook of leprosy, 1st edition*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd; 2010. P.386-99.
17. Ernest JD. Leprosy (Hansen disease). In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's cecil medicine*. 25 th ed. New York: Elsevier Saunders; 2015. p. 2042-6.
18. Yang CS, Kim CK, Antaya RJ. Review of thalidomide use in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 703-11.
19. Kumano K. Leprosy reaction, lepra reaction. In: Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, editors. *Leprosy, science working towards dignity*. Kanagawa: Tokai University Press; 2011. P.154-73.
20. WHO Expert Committee on Leprosy. Seventh Report. Technical Report Series 874. Geneva: World Health Organization; 1998
21. Zeldis J, Williams B, Thomas S et al. S.T.E.P.S.: A comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther*, 1999; 21: 319-330.
22. WHO Expert Committee on Leprosy. Eighth Report. Technical Report Series 968. Geneva: World Health Organization; 2012
23. Walker S, Lebas E, Doni S et al. The mortality associated with erythema nodosum leprosum in Ethiopia: a retrospective hospital-based study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(3):e2690
24. Jitendra SSV, Bachaspatimayum R, Subhalakshmi Devi A, Rita S. Azathioprine in chronic recalcitrant erythema nodosum leprosum: A case report. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(8):FD01-2.
25. Sneha Priya, P. Role of Azathioprine as a Steroid Sparing Agent in Type 2 Leprosy Reaction. Masters thesis, Madrad Medical College, Chennai. 2019

26. Lambert SM, Nigusse SD, Alembo DT, Walker SL, Nicholls PG, Idriss MH, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Ciclosporin to Prednisolone in the Treatment of Erythema Nodosum Leprosum: Two Randomised, Double Blind, Controlled Pilot Studies in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):1–18.
27. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Cyclosporine (Neoral®): prescribing information. 2015; Available from: <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/neoral.pdf>
28. Lockwood DN. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lepr Rev*. 1996 Dec;67(4):253-9.
29. Oğuz O, Keskin S. Use of Mycophenolate Mofetil in Dermatology. *J Turk Acad Dermatol* 2007;1(4):0-0
30. Banerjee K, Banerjee R. Management of erythema nodosum leprosum by mycophenolate mofetil. *Indian J Dermatol*. 2008;53(3):142–3.
31. Bhat RM, Vaidya TP. What is New in the Pathogenesis and Management of Erythema Nodosum Leprosum. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(4):482–92.
32. Oka AD, Vaidya TP, Potdar P. Biologics in dermatology. *Int J Res Dermatology*. 2019 Oct 21;5(4):917.
33. Santos JRS, Vendramini DL, Nery JADC, Avelleira JCR. Etanercept in erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):575-577.
34. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, Ralandison S, Gasque P. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023
35. Salgado GC, Brito ACD, Salgado UI, Spencer JS. Leprosy. In *Fitzpatrick's Dermatology 9th edition (2-Volume Set)*. McGraw-Hill Education 2019.
36. Hasan Z, Mowla MR, Angkur DM, Khan MI. Efficacy and Safety of Prednisolone Monotherapy Versus Prednisolone Plus Methotrexate in Erythema Nodosum Leprosum (Type 2 Lepra Reaction). *Int J Dermatology Venereol*. 2020;3(4):205–10.

37. Rahul N, Sanjay KS unee., Singh S. Effectiveness of Methotrexate in prednisolone and thalidomide resistant cases of Type 2 lepra reaction: report on three cases. *Lepr Rev.* 2015;86(4):379–82.
38. Perez-Molina JA, Arce-Garcia O, Chamorro-Tojeiro S, Norman F, Monge-Maillo B, Comeche B, et al. Use of methotrexate for leprosy reactions. Experience of a referral center and systematic review of the literature. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37(April):101670.
39. Kar BR, Babu R. CASE REPORTS Methotrexate in Resistant ENL 1. *Int J Lepr other Mycobact Dis.* 2004;72(4):480–2.
40. Hossain D. Using methotrexate to treat patients with ENL unresponsive to steroids and clofazimine: a report on 9 patients. *Lepr Rev.* 2013;84(1):105–13.
41. Wolverson SE, Wu JJ. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021

TATA LAKSANA TERKINI

Erythema Nodosum Leprosum

Buku Referensi Ilmu Dermatologi & Venereologi
Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka Sistemik Penulis

