

### PENGGUNAAN PENTOKSIFILIN PADA REAKSI ERITEMA NODOSUM LEPROSUM BERAT DENGAN LESI VASKULONEKROTIK:

#### Sebuah laporan kasus berbasis bukti

Joanne Natasha, \* Prima Kartika Esti, \*\* Eka Komarasari, \*\* Baitur Rohmah \*\*\*

<sup>\*)</sup>Dokter peserta magang SMF Kulit Kelamin RS Kusta Dr. Sitanala (RSKS),

<sup>\*\*)</sup>SMF Kulit Kelamin RSKS,

<sup>\*\*\*)</sup>Dokter Spesialis Farmakologi Klinik RSKS

#### ABSTRAK

Hingga tahun 2013, Indonesia berada di urutan ketiga dunia untuk penyakit kusta. Angka kejadian reaksi eritema nodosum leprosum (ENL) di RS Kusta Dr. Sitanala tahun 2015 adalah sebesar 17,22%. Reaksi ENL berat dapat disertai vaskulonekrotik.

Laporan kasus ini bertujuan mengulas penggunaan pentoksifilin pada reaksi ENL serta melaporkan penggunaannya pada kasus ENL berat dengan lesi vaskulonekrotik pada pasien kusta lelaki, 29 tahun, dengan gizi kurang dan pengobatan tidak adekuat di RSK Dr. Sitanala. Penelusuran kepustakaan secara online menggunakan database elektronik, dan kata kunci erythema nodosum leprosum and pentoxifylline. Empat artikel terpilih ditelaah untuk menentukan apakah sah dan dapat diterapkan pada pasien.

Pentoksifilin memiliki efektivitas tidak hanya pada perbaikan klinis namun juga penurunan kadar TNF- $\alpha$  yang merupakan mediator inflamasi utama reaksi ENL. Pada reaksi ENL berat dengan vaskulonekrotik, efektivitas talidomid lebih unggul dibandingkan dengan pentoksifilin, namun pentoksifilin dapat menjadi obat alternatif yang baik dengan angka perbaikan hampir sama.

**Kata kunci:** Eritema nodosum leprosum (ENL), pentoksifilin, kusta, vaskulonekrotik

### PENTOXIFYLLINE USAGE ON SEVERE ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM WITH VASCULONECROTIC LESION

#### ABSTRACT

Indonesia has been in the third rank for worldwide leprosy until 2013. Incidence of erythema nodosum leprosum (ENL) reaction in Dr. Sitanala's Leprosy Hospital was 17. 22% in 2015. Severe ENL reaction may presents with vasculonecrotic lesion.

This evidence based case report aims to review the usage of pentoxifylline and to report its usage on severe ENL with vasculonecrotic lesion, underweight, and inadequate treatment case of Dr. Sitanala's Leprosy Hospital patient, male, 29 year old. Literature was searched using online electronic database. Keywords are erythema nodosum leprosum and pentoxifylline. Four selected articles are studied whether the therapy can be applied in patient.

Pentoxifylline's efficacy is not only in the clinical improvement, but also in reducing level of the primary inflammatory mediator, TNF- $\alpha$ . Thalidomide has greater efficacy in relieving severe ENL, nevertheless pentoxifylline may be a good alternative drug with number of improvements similar with thalidomide.

**Key words:** Erythema Nodosum Leprosum (ENL), pentoxifylline, leprosy, vasculonecrotic

---

#### Korespondensi:

Jalan Dr. Sitanala No. 99,  
Sintanala, Tangerang, Banten  
15121, Telepon: 021-5523059  
Email: joannenatasha88@gmail.com

## PENDAHULUAN

Jumlah kasus kusta di Indonesia menurut data WHO sampai tahun 2013, masih berada di urutan ketiga dunia, dengan kasus baru sebesar 232.857 kasus. World Health Organization mencatat jumlah kasus kusta paling banyak pada awal tahun 2013 terdapat di regional Asia Tenggara (166.445), diikuti Amerika (36.178), Afrika (20.559), dan sisanya berada di regional Pasifik Barat (5400) dan Mediterania timur (4235). Distribusi di Indonesia tidak merata, tertinggi antara lain di pulau Jawa, Sulawesi, Maluku, dan Papua.<sup>1,2</sup> Data dari Rumah Sakit Kusta Dr. Sitanala (RSKS) tahun 2015 didapatkan 12,24% dari total kunjungan pasien kusta (6936 pasien) merupakan pasien baru dan 17,22% pasien dengan reaksi ENL.<sup>1-4</sup>

Pengobatan reaksi kusta bertujuan untuk meredakan inflamasi, dan nyeri, mencegah episode reaksi berulang serta mencegah kerusakan saraf.<sup>5</sup> Reaksi yang sangat ringan dapat diobati dengan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS). Sementara reaksi kusta yang lebih berat diterapi dengan kortikosteroid. Klofazimin dapat digunakan untuk pengobatan reaksi ENL yang berat dan berulang dengan ketergantungan terhadap steroid. Talidomid efektif mengatasi reaksi ENL sedang-berat meskipun beberapa negara sudah tidak menggunakannya lagi. Obat lain yang dapat dijadikan pengganti talidomide adalah pentoksifilin (PTX).<sup>1,5,6</sup>

Tujuan laporan kasus ini untuk mengulas efektivitas penggunaan PTX sebagai salah satu pengobatan reaksi ENL berat serta melaporkan penggunaannya pada kasus ENL berat yang disertai lesi vaskulonekrotik pada pasien kusta dengan keadaan gizi kurang serta riwayat pengobatan yang tidak adekuat.

## KASUS

Pasien laki-laki 29 tahun, suku Jawa, bekerja sebagai buruh bangunan, datang ke Instalasi Gawat Darurat RSKS, pada Januari 2016, dengan keluhan luka basah disertai nanah pada empat ekstremitas, disertai kaku sendi lutut dan lengan. Sejak 5 bulan sebelum masuk RS, muncul benjolan kemerahan mendadak pada ke-empat ekstremitas (indeks bakteriologi +24/6), terasa nyeri disertai demam, benjolan pecah menjadi luka lebar dan bernanah. Terdapat penurunan berat badan dan penurunan asupan makanan. Pasien telah didiagnosis kusta sejak tahun 2011, dengan riwayat minum *multidrug therapy* (MDT) tidak teratur.

Pada pemeriksaan fisis, keadaan umum pasien baik, tampak sakit berat. Kedua konjungtiva anemis, status gizi kurang dengan *cachexia*. Pada keempat ekstremitas ditemukan ulkus multipel dengan diameter antara 2 – 7 cm, dasar eritema, kotor, terdapat jaringan granulasi, pus sedikit, tepi tidak meninggi, tidak bergaung disertai nekrosis di sekitarnya, nodus tidak ditemukan, anestesi

tidak jelas. Pada sendi genu dan kubiti bilateral ditemukan kontraktur serta *clawing fingers* pada jari tangan dan kaki bilateral. Teraba pembesaran nervus ulnaris bilateral, nervus peroneus komunis bilateral, nervus tibialis posterior bilateral disertai nyeri tekan.

Pada pemeriksaan penunjang didapatkan anemia dengan hemoglobin 9,6 g/dL, leukositosis (11.400/uL), gula darah sewaktu 82 mg/dL, indeks masa tubuh 15,62 kg/m<sup>2</sup>. Pemeriksaan bakterioskopis pada Januari 2016 didapatkan indeks bakteri +14/6 dengan indeks morfologi fragmented 90%, dan granular 10%.

Ditegakkan masalah pada pasien adalah MH tipe LL, riwayat putus obat MDT-MB lebih dari 6 bulan, reaksi ENL berulang dengan ulkus multipel, anemia, cacat tingkat 2 berupa *clawing fingers*, kontraktur pada sendi genu bilateral dan kubiti bilateral, atrofi otot keempat ekstremitas. Berdasarkan berat badan 40 kg dan tinggi badan 160 cm didapatkan Indeks Massa Tubuh 15,62, sehingga pasien ditetapkan sebagai status gizi kurang.<sup>7</sup>

Pasien mendapat tatalaksana sebagai berikut: *multidrug therapy Multibasiler* (MDT MB) kembali diberikan, infus ringer laktat dan dekstrosa 5% dengan perbandingan 2:1 sebanyak 30 tetes per menit, injeksi metilprednisolon 1x31,25 mg/hari, injeksi ranitidin 2x50 mg/hari, sefadroxil 2x500 mg per oral, PTX 2x400 mg per oral (mulai diberikan pada hari ke-10 rawat), ibuprofen 2x400mg per oral, mekobalamin 2x1 tablet. Pemberian terapi topikal: kompres dan cuci luka 1-2 jam per hari dengan NaCl 0,9% 2 kali sehari, salap seng oksida 10% dalam vaselin album diberikan 2x/hari, krim mupirosin dengan asam salisilat 0,1% diberikan 2 kali/hari pada ulkus dengan pus. Pasien mendapat diet tinggi kalori tinggi protein 1700-1900 kkal dengan ekstra susu dan putih telur. Direncanakan program fisioterapi 1 kali/hari, berupa *stretching* dan *positioning*.

Pada hari perawatan ke-20, luka pada ke-empat ekstremitas membaik, tidak terdapat pus, keluhan nyeri sendi dan nyeri pada luka berkurang. Kontraktur membaik, *range of motion* (ROM) meningkat. Pada hari perawatan ke-24, luka membaik, diameter luka mengecil, terdapat jaringan parut. Pasien direncanakan untuk operasi pelepasan kontraktur setelah selesai MDT dan saat reaksi sudah teratasi. Pemberian metilprednisolon pada pasien dengan *tapering off* dari bentuk injeksi intravena 1x31,25 mg selama 9 hari, diturunkan menjadi 1x32 mg per oral selama 7 hari, lalu 1x24 mg per oral selama 14 hari.

Pasien menjalani rawat inap selama 28 hari dengan perbaikan klinis yang cukup bermakna. Pasca rawat pasien melanjutkan pengobatan dengan rawat jalan. Edukasi yang diberikan, antara lain perawatan diri, higienitas, latihan gerak otot dengan *stretching* dan *positioning*, memperhatikan asupan gizi makanan, serta kepatuhan mengonsumsi obat yang diberikan.



Hari rawat ke-5



Hari rawat ke-27

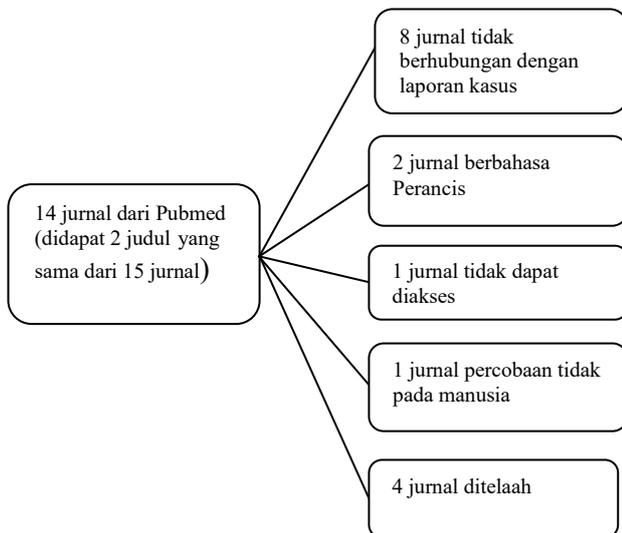
**Gambar 1. Keadaan luka pasien**

Keterangan gambar 1. Regio keempat ekstremitas: ulkus multipel, batas tegas, diameter 2-7 cm yang berangsur mengecil, nekrotik (+), pus (-), jaringan granulasi (+), krusta (+), disertai pembentukan jaringan parut dan hipopigmentasi di beberapa tempat, *clawing finger* (+), kontraktur sendi genu bilateral dan sendi kubiti bilateral yang berangsur membaik, kaheksia (+). Mulai terlihat perbaikan klinis pada hari rawat ke-20 (setelah penggunaan *pentoxifylline* selama 10 hari)

**METODE PENELITIAN LITERATUR**

Untuk menjawab pertanyaan secara klinis, dilakukan penelusuran kepustakaan *online (electronic searching)* database Pubmed dengan bahasa pengantar bahasa Inggris. Kata kunci adalah *erythema nodosum*

*leprosum and pentoxifylline*. Terdapat 4 artikel yang terpilih dan kemudian menjalani telaah kritis untuk menentukan apakah artikel tersebut sah dan apakah dapat diterapkan pada pasien.



**Gambar 2. Diagram hasil penelusuran literatur**

## HASIL PENELITIAN KEPUSTAKAAN

Telaah dari 4 artikel yang terpilih, adalah sebagai berikut:

**Tabel 1. Ringkasan studi dari artikel yang ditelaah** <sup>8,9,10,11</sup>

| Study  | Population  | Intervention   | Control Treatment                             | Outcome  | Critical Appraisal  |
|--|---|--|---|--|---|
| 1. Sales AM, dkk. <i>Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy</i> . Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2007)40: 243-248                               | 44 Pasien MH dewasa lelaki dan perempuan post menopause dengan Reaksi ENL | Talidomid 300 mg dan PTX 1200 mg                                     | Talidomid 300 mg                              | Perbaikan klinis Reaksi ENL 5                        | V : subjek representatif, percobaan terapi secara acak , tidak ada perbedaan antar 2 kelompok, perlakuan sama dan objektif.<br>I: Kelompok PTX <i>p-value</i> 0,02, tidak ada perbedaan bermakna perbaikan pada 2 kelompok dengan efek samping keluhan gastrointestinal dan neuritis.<br>A : PTX dapat diaplikasikan pada kasus |
| 2. Carsalade GY, dkk. <i>Pentoxifylline in The Treatment of Erythema Nodosum Leprosum</i> . The Journal of Dermatology.2003; 30: 64-   | 10 pasien MH MB dengan Reaksi ENL   | PTX 1200-2400 mg/ hari   | Tidak ada perbandingan                        | Perbaikan klinis Reaksi ENL                          | V: subjek representatif, percobaan secara acak, tidak ada grup, perlakuan sama dan objektif<br>I: penurunan derajat keparahan Reaksi ENL pada hari ke 7-21, RR tidak dihitung<br>A: PTX dapat diaplikasikan pada kasus  |
| 3. Sampaio EP, dkk. <i>Pentoxifylline decreases in vivo and in vitro Tumour Necrosis Factor-Alpha (TNF-<math>\alpha</math>) production in lepromatous leprosy Patients with Erythema Nodosum Leprosum (ENL)</i> . Clin Exp Immunol.1998; 111:300-308 | 18 pasien MH BL dan LL dengan Reaksi ENL                                  | PTX 1200 mg/ hari  | Tidak ada perbandingan                        | Penurunan kadar TNF- $\alpha$                        | V: subjek representatif, percobaan tidak secara acak dan tidak tersamar, perlakuan sama dan objektif.<br>I: penurunan kadar TNF- $\alpha$ pada hari ke 7-60, <i>p-value</i> 0,004<br>A: kadar TNF $\alpha$ tidak diukur pada kasus, belum dapat di aplikasikan  |
| 4. Moraes MO , dkk. <i>Anti Inflammatory Drugs Block Cytokine mRNA Accumulation in The Skin and Improve The Clinical Condition of Reactional Leprosy Patients</i> . The Journal of Investigative Dermatology.2000 ;115 (6)                           | 13 pasien MH BL dan LL dengan reaksi ENL dan reaksi reversal              | PTX 1200 mg/ hari, Thalidomide 300 mg/ hari, dan Prednison 1 mg/kgBB | Talidomid 300 mg/hari dan Prednison 1 mg/kgBB | perbaikan klinis reaksi dan penurunan profil sitokin | V: subjek representatif, percobaan secara acak, perlakuan sama dan objektif<br>I : Perbaikan klinis dan penurunan kadar sitokin, <i>p-value</i> tidak dicantumkan<br>A: PTX dan Prednison belum dapat diaplikasikan pada kasus  |

Keterangan: V= Validitas, I= Importance, A= Applicability, RR= Relative Risk

### Uji klinis acak tersamar ganda (level of evidence 2)

Sebuah uji klinis tersamar ganda (*study* 1) dilakukan untuk membandingkan penggunaan PTX dan talidomid pada 44 pasien Morbus Hansen Tipe Lepromatous Polar dengan ENL tanpa neuritis. Subyek berusia antara 18–69 tahun dan dibagi dalam 2 kelompok secara acak. Kelompok pertama (20 subyek) mendapat terapi talidomid 300mg/hari dan kelompok kedua (24 subyek) mendapat PTX 1200 mg/hari. Pada kelompok talidomid 19

dari 20 subyek dapat menyelesaikan terapi selama 30 hari, sementara pada kelompok PTX hanya 17 dari 24 subyek. Respons pengobatan dinilai setelah 7 hari pengobatan, perbaikan lesi kulit terlihat pada 95% pasien menggunakan talidomid dan 59% pasien menggunakan PTX. Pada akhir minggu ke-2 menunjukkan perbaikan umum 95% pada kelompok talidomid dan 75% pada kelompok pentoksifilin, sedangkan pada akhir minggu ke-4, perbaikan umum tetap 95% pada kelompok talidomid dan menurun menjadi 62,5% pada kelompok

pentoksifilin ( $p=0.02$ , perbandingan pada kedua kelompok pada hari ke-30, *t-test*). Meskipun talidomid lebih cepat dalam mengatasi respons inflamasi pada reaksi ENL, namun PTX terbukti memiliki efektivitas mengurangi pembesaran nodus dan ulkus. Penurunan kadar CRP sebagai petanda respons inflamasi juga terlihat nyata, yaitu dari 72% pada kelompok talidomid menjadi 33% dan 60% pada kelompok PTX menjadi 20% pada hari ke-30. Tidak terdapat perbedaan efek samping obat yang bermakna antara kedua kelompok. Evaluasi pada hari ke-30 menunjukkan respons pengobatan talidomid lebih cepat dibandingkan dengan respons PTX, namun PTX dapat menjadi alternatif yang baik jika talidomid tidak dapat digunakan.<sup>8</sup>

### Uji klinis tanpa randomisasi/tersamar

Sebuah penelitian mengukur kadar TNF- $\alpha$  sebelum dan selama terapi pentoksifilin, dengan mendeteksi ekspresi mRNA TNF- $\alpha$  melalui biopsi lesi kulit yang sedang mengalami reaksi ENL dan mengukur kadar sitokin melalui serum dengan ELISA. Subyek adalah 18 pasien yang sedang mengalami reaksi. Pada 2 orang subyek mendapatkan terapi talidomid dan 16 subyek mendapatkan PTX 3 x 400 mg. Penurunan rerata kadar TNF- $\alpha$  serum mulai nyata sejak hari ke-7 dengan perbedaan yang sangat bermakna ( $24,4\pm 5,4$  pg/ml,  $p=0,006$ , Friedman Anova test). Rerata kadar TNF- $\alpha$  pada akhir pengamatan (minggu ke-8) menurun sebanyak 86.6% dibandingkan dengan *baseline* ( $p=0.004$ ). PTX dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dengan cara menghambat produksinya, inhibisi transkripsi mRNA, dan menginduksi produksi IL-10, dan IL-10 akan bekerja menghambat sintesis sitokin, antara lain: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12.<sup>10</sup>

Penelitian lain dilakukan pada 10 pasien MH (total 16 episode ENL) dengan variasi, sebagai berikut: ENL pertama kali, ENL rekurens dengan ketergantungan steroid, ENL pada MH relaps, serta ENL pada MH RFT. Pemberian MDT dan/atau steroid diteruskan tanpa perubahan pada semua pasien. Pada 10 pasien yang diberikan PTX 1200-2400 mg/hari, 8 pasien di antaranya mengalami perbaikan gejala sistemik (neuritis, demam, artralgia) dalam 1 minggu dan perbaikan lesi kulit dalam 3 minggu, dengan perbaikan dari tingkat 3 – 4 (*typical* ENL dan *severe* ENL) menjadi tingkat 0–1 (*no* ENL dan *minimal* ENL) pada minggu ke-3 pengobatan. Pasien ENL rekurens juga memiliki respons yang sama baiknya dengan pengobatan PTX (dibanding dengan ENL yang dialami pertama kali), gejala sistemik membaik pada hari ke-7, dengan perbaikan keseluruhan pada hari ke-31. Tidak terdapat kasus relaps selama pemantauan 9–23 bulan. Namun 2 orang dengan ENL berat ketergantungan steroid (penggunaan prednison lebih dari 1 tahun) tidak menunjukkan perbaikan klinis dengan PTX 1200 mg/hari selama 3 – 4 minggu. Efek samping yang terjadi pada

penggunaan PTX terutama keluhan gastrointestinal, dikeluhkan pada 5 dari 10 pasien. Empat dari 8 pasien yang dihentikan terapi PTX secara mendadak setelah perbaikan klinis, mengalami relaps ENL, sementara pada 3 pasien yang di *tapering off* tidak terjadi kejadian relaps ENL.<sup>9</sup>

Penelitian Moraes OM, dkk. tahun 2000 di Brazil tentang peran anti inflamasi terhadap inhibisi sitokin mRNA pada kulit pasien reaksi kusta. Penelitian selama 2 bulan pada 13 pasien MH MB yang sedang mengalami reaksi ENL dan RR, diberi terapi talidomid atau PTX pada kelompok reaksi ENL dan prednison pada kelompok reaksi RR. Dilakukan pemantauan kadar sitokin TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-12 dengan pemeriksaan RT-PCR, saat reaksi dan selama pemberian obat tersebut. Pada kelompok talidomid didapatkan hasil perbaikan bermakna pada klinis dan inhibisi kadar sitokin terutama TNF- $\alpha$  dan IL-6. Pada kelompok PTX, perbaikan klinis pada 4/7 pasien dan perburukan klinis pada 3/7 pasien diikuti dengan 3/7 pasien yang mengalami inhibisi sitokin dan 4/7 pasien yang mengalami peningkatan sitokin, sementara pada kelompok prednison terdapat perbaikan bermakna baik klinis dan kadar sitokin. Disimpulkan bahwa talidomid memiliki efektivitas lebih nyata dalam perbaikan klinis meskipun PTX dan prednison juga terbukti dapat bekerja sebagai inhibitor ekspresi mRNA sitokin inflamasi.<sup>11</sup>

### PEMBAHASAN

Reaksi ENL merupakan salah satu tipe reaksi pada penyakit kusta yang dapat terjadi sebelum, selama, dan setelah pengobatan. Reaksi ENL dapat menyebabkan peradangan di berbagai organ, misalnya: kulit (ENL), neuritis, limfadenitis, arthritis, nefritis, dan vaskulitis.<sup>1,12,13</sup> Vaskulitis akibat ENL dapat menyebabkan ulserasi pada kulit (ENL nekrotikans).<sup>1,12,14</sup> Faktor utama yang menyebabkan terjadinya vaskulitis adalah penarikan neutrofil serta sitokin proinflamasi ke dalam pembuluh darah yang menyebabkan vaskulonekrotik, diperberat dengan pembentukan trombus endotel dan nekrosis pada bagian tubuh yang sirkulasi terganggu. *Vascular injury* pada vaskulitis dapat disertai infeksi melalui invasi langsung pada sel endotel, misalnya virus, jamur, dan bakteri.<sup>15</sup>

Reaksi ENL dapat dicetuskan oleh trauma, kehamilan, menyusui, pubertas, infeksi piogenik, vaksinasi, dan stres psikologis. Kadar imunoglobulin penderita kusta tipe lepromatosa lebih tinggi dibandingkan dengan tipe tuberkuloid karena jumlah kuman pada tipe lepromatosa jauh lebih banyak. Namun, didapatkan kadar imunitas seluler yang rendah sehingga menyebabkan mudahnya replikasi *M. leprae*. Reaksi ENL menjadi lebih berat pada kasus kusta yang tidak diobati dengan adekuat, infeksi, dan imunokompromais.<sup>1,14,16</sup>

Berdasarkan 4 jurnal yang ditelaah tidak satupun studi yang mencantumkan pasien reaksi ENL dengan ulserasi. Secara umum tatalaksana reaksi ENL dengan atau tanpa ulserasi sama.<sup>6</sup> Hingga saat ini pemberian kortikosteroid (KS) masih merupakan pengobatan andalan, namun demikian mengingat efek samping KS, dan sudah banyak obat lain yang mulai dipakai untuk pengobatan reaksi ENL dengan hasil bervariasi. Penggunaan obat, misalnya talidomid, PTX, siklosporin, *etanercept* sudah banyak ditulis dalam laporan kasus maupun studi. Kami memilih untuk menelaah penggunaan PTX karena di tempat kami merupakan obat yang paling mumpuni untuk diperoleh.

Kepustakaan yang telah membahas tentang penggunaan PTX pada reaksi ENL menunjukkan perbandingan efektivitas terapi PTX dengan talidomid. Pada empat literatur yang didapatkan, hanya satu yang menunjukkan validitas dalam perbandingan efektivitas penggunaan keduanya, dan tidak terdapat perbedaan bermakna perbaikan secara keseluruhan pada kedua kelompok pengobatan. Meskipun perbaikan klinis reaksi ENL yang didapat lebih unggul dengan pemberian talidomid 300 mg, namun cukup setara dengan PTX 1,2 gram *p value* 0,02 dan *relative risk* (RR) 0,92. Penelitian dilakukan secara acak tersamar, setiap kelompok mendapat perlakuan yang sama, perbaikan klinis dinilai secara objektif. Tiga literatur lainnya berupa laporan kasus penggunaan PTX dalam meredakan gejala klinis Reaksi ENL. Pada literatur PTX memiliki respons klinis hampir sebanding dengan talidomid atau prednison, sehingga dapat digunakan sebagai terapi ajuvan atau bahkan terapi utama pasien reaksi ENL.<sup>8-11</sup> Efek samping talidomid teratogenik menyebabkan PTX sebagai pengganti thalidomid mulai banyak digunakan untuk tatalaksana reaksi ENL. India sudah menerapkan penggunaan PTX sebagai terapi lini pertama reaksi ENL sejak tahun 1998 bersamaan dengan MDT MB.<sup>9</sup>

Pada laporan kasus ini secara klinis harus dibedakan dengan Lucio *phenomenon* (LP) karena gambaran ulkus vaskulonekrotik seringkali muncul pada pasien MH BL atau LL dengan ENL vaskulonekrotik maupun pada pasien LP.<sup>17</sup> LP biasanya terjadi pada pasien MH non-nodular yang tidak mendapat pengobatan atau tidak adekuat, terjadi 1-3 tahun setelah awitan klinis. Tampilan klinis berupa bercak merah nyeri menjadi ulkus diameter 0,5-1 cm di ekstremitas dapat menjadi nekrotik, biasanya tidak disertai demam, gejala konstitusi, keterlibatan visceral, atau neuritis.<sup>17,18</sup> Saat peradangan berat, dapat terbentuk lepuh hemoragik yang pecah menjadi ulkus tepi tidak teratur dikelilingi area yang inflamasi. Ulkus biasanya membaik dalam 2 minggu meninggalkan jaringan parut atrofik. ENL vaskulonekrotik biasanya terjadi pada MH tipe BL dan LL setelah memulai terapi MDT, beberapa kasus pada yang belum mendapat pengobatan. Pasien mengalami ulkus yang nyeri dan berat disertai gejala

konstitusional dan neuritis. Ulkus meninggalkan jaringan parut fibrotik yang lebih nyata.<sup>17-19</sup>

Pada pasien kami, lesi timbul secara mendadak dan timbul ulserasi yang nyeri disertai gejala konstitusi. Sayangnya, tidak dilakukan pemeriksaan histopatologis dari lesi kulit maupun ulkus karena keterbatasan sumber daya. Namun demikian, berdasarkan gejala klinis kasus ini lebih merupakan reaksi ENL dengan lesi vaskulonekrotik.

Pada laporan kasus ini penatalaksanaan pasien diberikan PTX pada hari ke-10 rawat inap karena obat belum tersedia. Perbaikan klinis cukup bermakna, terlihat pada hari ke-10 pemberian PTX. Dosis yang diberikan pada pasien diturunkan menjadi 2x400 mg po dengan tujuan mengurangi efek samping keluhan pencernaan mengingat pasien memiliki dispepsia. Pada kasus reaksi ENL berulang dan/atau *steroid-dependent* patut dipertimbangkan pemberian PTX sebagai alternatif talidomid.

## SIMPULAN DAN SARAN

Telah dilaporkan satu kasus reaksi ENL berat dengan lesi vaskulonekrotik pada lelaki 29 tahun dengan MH LL, status gizi kurang, putus MDT MB lebih dari 6 bulan dengan ulkus multipel nekrotik pada empat ekstremitas. Pasien dirawat di RSKS selama 28 hari dengan perbaikan klinis yang cukup bermakna, luka membaik pada hari rawat ke-20. Pasien mendapat terapi PTX 2x400 mg, metilprednisolon intravena 31,25 mg, terapi simptomatik lainnya, perawatan luka, serta fisioterapi setiap hari.

Penambahan PTX dalam terapi dipikirkan karena terdapat lesi nekrotik pada reaksi ENL berulang. Berdasarkan empat literatur yang kami telaah, PTX memiliki respons klinis hampir sebanding dengan talidomid atau prednison, sehingga dapat digunakan sebagai terapi ajuvan atau bahkan terapi utama pasien reaksi ENL. PTX perlu diberikan untuk mengurangi ketergantungan KS dan untuk menurunkan dosis KS.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pedoman Nasional Program Pengendalian Penyakit Kusta. Kementerian Kesehatan RI Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan 2014.
2. World Health Organization. Leprosy Today. Geneva: WHO, 2014
3. Widodo AA, Menaldi SL. Characteristics of Leprosy Patients in Jakarta. J. Indon Med Assoc . 2012;62(11).
4. Laporan tahunan Instalasi Rekam Medik RS Kusta Dr.Sitanala, Tangerang, 2016.
5. Kawahita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy Type I Reaction and Erythema Nodosum Leprosum. An Bras Dermatol.2008;83(1):75-82.

6. WHO Guideline For The Management of Severe Erythema Nodosum Leprosum (ENL) Reaction. WHO. 2016
7. Tarigan TJE, Utami Y. Penilaian Status Gizi. Dalam: Setiadi S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6 Jilid 1. Jakarta: Interna Publishing; 2014.h.420-6.
8. Sales AM, Matos HJ, Nery JAC, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Brazilian J Med Biol Res.*2007;40:243-8
9. Carsalade GY, Achirafi A, Flageul B. Pentoxifylline in The Treatment of Erythema Nodosum Leprosum. *The J Dermatol.* 2003;30:64-8
10. Sampaio EP, Moraes MO, Nery JAC, Santos AR, Matos HC, Sarno EN. Pentoxifylline decreases in vivo and in vitro Tumour Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) production in lepromatous leprosy Patients with Erythema Nodosum Leprosum (ENL). *Clin Exp Immunol.*1998;111:300-8
11. Moraes MO, Sarno EN, Tales RMB, Almeida AS, Saraiva BCC, Nery JAC, dkk. Anti Inflammatory Drugs Block Cytokin mRNA Accumulation in The Skin and Improve The Clinical Condition of Reactional Leprosy Patients. *The J Invest Dermatol.*2000 ;115(6)
12. Dharmasanthi PA, Listiawan MY, Agusni I. Ekspresi TNF- $\alpha$  di Jaringan Kulit Pada Eritema Nodosum Leprosum. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.*2010; 22(3).
13. Prameswari R, Listiawan MY, Prakoeswa CRS. Peran TNF- $\alpha$  Pada Imunopatogenesis ENL dan Kontribusinya Pada Penatalaksanaan ENL. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2012; 24(1)
14. Wisnu IM, Sjamsoe- Daili E, Menaldi SL. Kusta. Dalam: Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W, penyunting. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-7. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2015.h.87-102.
15. Tami S, de Araujo, Kirsner RS. Vasculitis. *Medscape.* 2001 (Cited 2016 January 24). Available from: [http://www.medscape.com/viewarticle/407580\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/407580_1)
16. Lee DJ, Rea TH, Modlin RL. Leprosy. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill Companies; 2012. h.2253-61
17. Ranugha PSS, Chandrashekar L, Kumari R, Thappa DM, Badhe B. Is it Lucio Phenomenon or Necrotic Erythema Nodosum Leprosum?. *Indian J Dermatol.* 2013;58(2):16
18. Fogagnolo L, de Souza EM, Cintra ML, and Ferreira Velho PEN. Vasculonecrotic Reactions in Leprosy. *Brazilian J Infect Dis.* 2007;11(3):378-82
19. Monteiro R, Tiezzi MG, de Oliveira CCM. Lucio's Phenomenon: Another Case Reported in Brazil. *An Bras Dermatol.*2012;87(2):296-300.