



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Penunjang diagnosis dan terapi alternatif berbagai kasus kulit

Gambaran klinikopatologi KSB di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2018

Analisis faktor risiko reaksi kusta di rumah sakit rujukan tersier Indonesia tahun 2015-2020

Peran dermoskopi dalam diagnosis tinea kapitis

Cauliflower-like appearance cutaneous papilloma

Beberapa jenis fitoestrogen sebagai terapi penuaan kulit pada pascamenopause

Terapi alternatif reaksi kusta

Penggunaan telemedisin pada bidang dermatologi

Ekstrak *plant stem cell* sebagai antipenuaan kulit

MDVI	Vol. 48	No. 4	Hal. 154 - 208	Jakarta Okt 2021	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	----------------	---------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Penunjang Diagnosis dan Terapi Alternatif Berbagai Kasus Kulit	<i>Sri Linuwih SW Menaldi</i>	154
---	-------------------------------	-----

ARTIKEL ASLI

Gambaran Klinikopatologi Karsinoma Sel Basal di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2018 <i>Eva Krishna Sutedja*, Raden Yohana, Evania Yulianti Suwanto</i>	155 - 161
Analisis Faktor Risiko Reaksi Kusta: Studi Retrospektif di Rumah Sakit Rujukan Tersier Indonesia Tahun 2015-2020 <i>M. Yulianto Listiawan*, Natalia Tanojo, Cindy Fransisca, Putri Hendria Wardhani</i>	162 - 167

ARTIKEL KHUSUS

Peran Dermoskopi Dalam Diagnosis Tinea Kapitis <i>Dini Daniaty*, Rhida Sarly Amalia, Sandra Widaty</i>	168 - 174
---	-----------

LAPORAN KASUS

<i>Cauliflower-Like Appearance Cutaneous Papilloma</i> , Suatu Gambaran <i>Cutaneous Papilloma</i> yang Tidak Biasa <i>Duma Wenty Irene Sinambela*, Remenda Siregar</i>	175 - 180
--	-----------

TINJAUAN PUSTAKA

Beberapa Jenis Fitoestrogen Sebagai Terapi untuk Penuaan Kulit pada Perempuan Pascamenopause <i>Mutiara Ramadhiani*, Shannaz Nadia Yusharyahya, Rinadewi Astriningrum, Andon Hestiantoro</i>	181 - 188
Terapi Alternatif Reaksi Kusta <i>Stefani Redita Anggraini*, Prima Kartika Esti, Eka Komarasari</i>	189 - 197
Penggunaan Telemedisin pada Bidang Dermatologi <i>Jeffrey Giantoro*, Fajar Waskito</i>	198 - 202
Ekstrak <i>Plant Stem Cell</i> Sebagai Antipenuaan Kulit <i>Arridha Hutami Putri*, Nelva Karmila Jusuf</i>	203 - 208

PENUNJANG DIAGNOSIS DAN TERAPI ALTERNATIF BERBAGAI KASUS KULIT

MDVI edisi IV tahun 2021 memuat delapan artikel dengan topik beragam, yaitu tentang penyakit kusta, keganasan pada kulit, penuaan kulit, mikosis superfisial, dan penggunaan telemedisin di bidang dermatologi. Selain menyampaikan data distribusi kasus kulit yang diperoleh dari studi retrospektif, aspek lain yang diulas yaitu mengedepankan penunjang diagnosis dan pilihan terapi alternatif dalam mengatasi kasus kulit.

Reaksi kusta merupakan masalah yang cukup rumit dalam tata laksana kusta, berkaitan dengan kejadian kambuhan dan ketergantungan dengan steroid. Topik kusta kali ini mengemukakan hasil telaah retrospektif mengenai faktor risiko terjadinya reaksi kusta disebuah rumah sakit rujukan tersier di Indonesia. Disimpulkan pada telaah tersebut, bahwa indeks bakteri lebih dari 3 + memiliki korelasi positif dengan kemunculan reaksi kusta. Artikel kedua merupakan telaah pustaka terkait dengan terapi alternatif pada reaksi kusta, seperti pentoksifilin, siklosporin, azatioprin, metotreksat dan obat biologik. Masih diperlukan laporan kasus atau penelitian lebih lanjut tentang efektivitas berbagai obat alternatif tersebut.

Topik tentang keganasan kulit yang ditampilkan pada edisi kali ini bertajuk gambaran klinikopatologi karsinoma sel basal yang merupakan hasil penelitian retrospektif disebuah rumah sakit pendidikan di Bandung. Kejadian KSB sesuai dengan literatur, yaitu pada usia tua (di atas 60 tahun), predileksi di kepala dan leher, dan soliter. Pada penelitian ini, KSB risiko rendah dengan subtype nodular atau solid merupakan gambaran histopatologik terbanyak.

Sebuah laporan kasus tentang cutaneous papilloma dengan bentuk *cauliflower-like* dipublikasikan karena merupakan bentuk yang tidak biasa. Pada kasus ini

dilakukan tindakan eksisi untuk menegakkan diagnosis, sekaligus bertujuan untuk tata laksana.

Topik yang tidak kalah menariknya ialah penanganan penuaan kulit. Telaah pustaka dilakukan untuk mengupas peran fitoesterogen sebagai terapi penuaan kulit pada perempuan pascamenopause. Fitoesterogen dalam bentuk topikal maupun oral terbukti dapat meningkatkan elastisitas, ketebalan, dan kelembapan kulit serta mengurangi pigmentasi. Selain itu, ekstrak *plant stem cell* yang terkandung dalam produk perawatan kulit, merupakan sumber senyawa antioksidan yang terbukti memberikan efek antipenuaan pada sel-sel endotel di kulit.

Dermoskopi merupakan pemeriksaan penunjang klinis yang sangat membantu mengarahkan diagnosis kasus kulit di poliklinik. Artikel ini merupakan sebuah *evidence based case report* untuk melihat peran dermoskopi dalam menegakkan diagnosis tinea kapitis. Diharapkan dapat meningkatkan wawasan pembaca tentang kegunaan alat tersebut sebagai uji diagnostik tambahan yang memiliki sensitivitas tinggi, cepat dan tidak invasif, walaupun tidak spesifik.

Teknologi komunikasi akhir-akhir ini semakin berkembang, antara lain dalam bidang Kesehatan dan kedokteran yang dikenal sebagai telemedisin. Salah satu bentuk telemedisin adalah teledermatologi yang digunakan untuk menentukan diagnosis, evaluasi dan pengawasan klinis maupun terapi. Diharapkan teknologi ini dapat dimanfaatkan baik untuk pendidikan para mahasiswa kedokteran dan tenaga medis, maupun pelayanan bagi pasien serta masyarakat dengan jangkauan yang lebih luas.

Semoga topik yang ditampilkan pada MDVI edisi IV ini bermanfaat bagi sejawat dan para pembaca lainnya.

Sri Linuwih SW Menaldi
Departemen Dermatologi dan Venereologi
FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

TERAPI ALTERNATIF REAKSI KUSTA

Stefani Reditya Anggraini^{1*}, Prima Kartika Esti², Eka Komarasari²

¹Dokter peserta magang KSM Kulit Kelamin RSUP Dr. Sitanala

²KSM Kulit dan kelamin RSUP Dr. Sitanala

ABSTRAK

Kusta merupakan infeksi kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Dalam perjalanan penyakit kusta dapat terjadi episode akut yang disebut reaksi kusta. Menurut World Health Organization (WHO), pemberian kortikosteroid merupakan terapi lini pertama reaksi kusta, namun kortikosteroid memiliki berbagai efek samping jika digunakan dalam jangka panjang. Banyak pula kasus reaksi kusta berulang yang resisten atau bergantung terhadap kortikosteroid, sehingga terapi alternatif dapat menjadi pilihan untuk kasus-kasus tersebut. Terapi alternatif yang kami jabarkan adalah pentoksifilin, siklosporin, azatioprin, metotreksat dan agen biologik (apremilast, Inhibitor TNF- α dan IL-17). Artikel ini akan memaparkan indikasi hingga efek samping dari terapi alternatif untuk reaksi kusta. Studi mengenai terapi alternatif masih cukup terbatas (seperti studi kasus, case series, studi randomized control trial dalam skala kecil). Namun, didapatkan hasil yang cukup menjanjikan. Metotreksat merupakan terapi alternatif yang unggul dikarenakan memiliki hasil yang menjanjikan berdasarkan beberapa studi kasus yang telah dilakukan dan saat ini tengah dilakukan studi multi-senter randomized control trial dalam skala besar. Maka dari itu, masih diperlukan studi lebih lanjut mengenai penggunaan terapi alternatif pada reaksi kusta dan penggunaannya saat ini perlu dilakukan dengan penuh pertimbangan dan hati-hati.

Kata kunci : eritema nodosum leprosum, kusta, reaksi reversal, terapi

ALTERNATIVE THERAPY FOR LEPROSY REACTION

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infection caused by *Mycobacterium leprae*. There could be an acute episode throughout leprosy called leprosy reaction. According to the World Health Organization (WHO), the corticosteroid is the first-line therapy for leprosy reaction, however long-term use of corticosteroids may cause several side effects. In addition to that, there are several cases of recurrent leprosy reactions that might show corticosteroid resistance or dependence. therefore, alternative therapy begins to be introduced. This article will explain indications up to side effects of alternative therapy for leprosy reaction. Alternative therapy studies that are currently available are limited (e.g. case reports, case series, small-scale randomized control trials). Nevertheless, those studies came up with a promising result. Methotrexate is a superior alternative therapy since it has several case studies with a promising result and a large-scale multicentre randomized control trial is currently being conducted. Consequently, further studies are still needed regarding the use of alternative therapy in leprosy reactions. as well as, administration for alternative therapy needs to be carried out with full consideration and caution.

Keywords: erythema nodosum leprosum, leprosy, reversal reaction (rr), therapy

Korespondensi:

Jl. dr. Sitanala No.99, Karang Sari, Kec.
Neglasari, Kota Tangerang, Banten 15121
Telepon: (021) 5523059
Email: stefanireditya@gmail.com

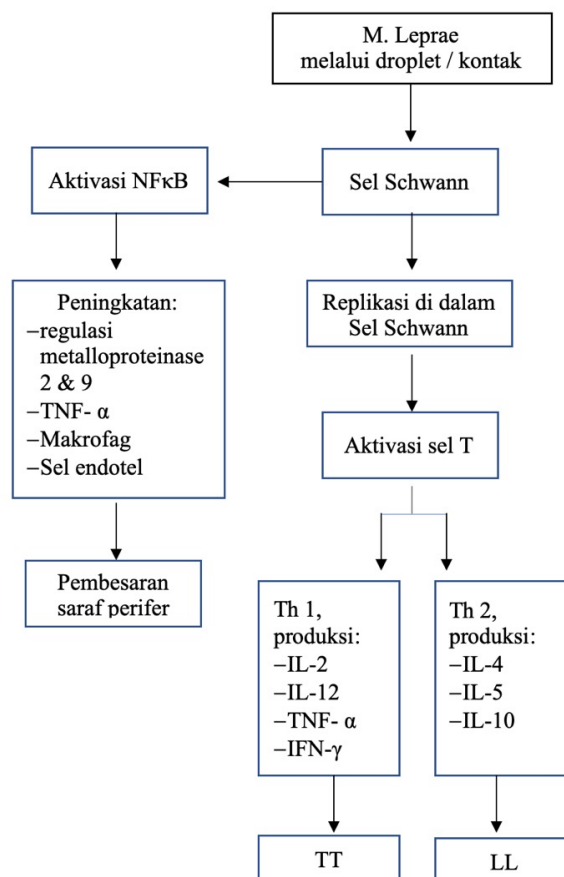
PENDAHULUAN

Kusta merupakan infeksi granulomatos kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*. Basil ini menginfeksi jaringan mukosa, kulit dan saraf perifer, sehingga terjadi kehilangan sensasi sensorik di kulit dengan atau tanpa lesi dermatologi dan gejala lainnya terkait progresivitas dari penyakit tersebut.¹ *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 melaporkan 208.619 kasus baru kusta dengan prevalensi 0,2 per 10.000 penduduk.² Tiga negara yang masih endemis kusta yaitu India, Brazil, dan Indonesia. Berdasarkan data WHO tahun 2019, kasus baru kusta di Indonesia adalah 17.439 dengan prevalensi sebesar 0,7 per 10.000 penduduk.³ Berdasarkan studi retrospektif yang dilakukan RSUD dr. Soetomo Surabaya tahun 2014-2017, insidens reaksi reversal (RR) adalah sebesar 13,2%.⁴ Data dari Rumah Sakit Umum Pusat dr. Sitinjala tahun 2020 didapatkan 7,4% dari total kunjungan rawat jalan poli kusta (2.780 pasien) merupakan pasien eritema nodosum leprosum (ENL) dan 7,01% pasien dengan reaksi RR.⁵

Kusta merupakan penyakit yang sangat terkait

dengan sistem imun terutama sistem imun seluler. Selama perjalanan penyakitnya bisa didapatkan episode inflamasi akut yang dikenal dengan istilah reaksi kusta.¹ Reaksi kusta terbagi menjadi dua yaitu RR ditandai dengan adanya gejala di kulit dan saraf perifer serta ENL yaitu nodul eritematosus yang nyeri dan dapat disertai gejala sistemik.^{1,6} Lebih dari 50% pasien kusta yang berobat menggunakan *multidrug therapy* (MDT) mengalami reaksi kusta, namun reaksi ini dapat terjadi baik sebelum atau setelah terapi MDT.¹

World Health Organization merekomendasikan kortikosteroid untuk terapi lini pertama reaksi kusta serta klorfazimin sebagai *steroid-sparing drugs*.⁷ Kortikosteroid memiliki efek samping penggunaan jangka Panjang, di antaranya diabetes, melen, osteoporosis, penekanan hipotalamus axis, dan sebagainya.^{6,8} Pada pengobatan reaksi kusta menggunakan kortikosteroid, klorfazimin, dan thalidomide masih didapatkan beberapa kasus rekurensi reaksi ENL.⁹ Oleh karena itu, diperlukan terapi alternatif untuk menggantikan penggunaan steroid, menekan rekurensi reaksi kusta kronis, dan



Gambar 1. Patogenesis kusta

pada populasi yang berisiko jika menggunakan steroid, misalnya pasien diabetes mellitus. Makalah ini bertujuan memaparkan berbagai terapi alternatif reaksi kusta, termasuk penggunaan agen biologis.

PATOGENESIS

Mycobacterium leprae, merupakan bakteri obligat intraseluler yang tidak dapat dibiakkan serta mampu menyerang saraf perifer dan kulit.¹ Masa inkubasi *M. leprae* berkisar 3 – 7 tahun, bahkan pada beberapa kasus bisa mencapai 20 tahun.¹

Cara penularan *M. leprae* pada manusia saat ini belum diketahui secara pasti. Diperkirakan melalui droplet dan kontak kulit terutama pada kulit yang tidak intact serta lesi yang tidak mendapat terapi.^{1,7,10} Faktor risiko yang dapat meningkatkan transmisi *M. leprae* yakni genetik (HLA kelas 1 dan 2, HLA-DR-DQ), sistem imun yang lemah, nutrisi dan sanitasi buruk, tinggal di daerah endemis, padat penduduk, sosial ekonomi rendah, serta kontak erat dan lama dengan individu yang memiliki *bacterial load* yang tinggi seperti pada LL terutama bila memiliki hubungan sedarah.^{1,10}

Rute yang secara umum digunakan *M. leprae* agar dapat mengakses sel target, adalah melalui sel Schwann. *Mycobacterium leprae* akan berikatan dengan molekul laminin-2, di lamina basal sel Schwann.¹ Ikatan terhadap molekul laminin- α 2 pada lamina basal diperantarai oleh 2 komponen pada dinding sel bakteri, yaitu *laminin-binding protein* (ML1683c) dan terminal trisakarida *M.leprae-specific phenolic glycolipid 1* (PGL-1).¹ Saat patogen berhasil melakukan penetrasi terhadap sel, proses replikasi dimulai secara perlahan hingga sel T mengenali adanya antigen *Mycobacterium* dan reaksi inflamasi kronik pun dimulai. Pada TT terdapat respon T *helper* 1 (TH1) yang adekuat sehingga didapatkan produksi sitokin seperti interleukin-2 (IL-2), IL-12, *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) dan Interferon-gamma (IFN- γ), sedangkan pada LL didapatkan respon T *Helper* 2 (Th2) yakin dengan sitokin IL-4, IL-5, IL-10 disertai tingginya produksi antibodi yang tidak efektif.¹ *Mycobacterium leprae* dapat memodulasi aktivasi NF κ B pada sel Schwann, meningkatkan regulasi metalloproteinase 2 dan 9, serta meningkatkan TNF- α pada sel Schwann, makrofag, dan sel endotel pada saraf yang terinfeksi; sehingga terjadi infiltrat endoneural yang prominen, fibrosis perineural, pembesaran saraf perifer.¹

REAKSI KUSTA

Pada keadaan tertentu bila terdapat perubahan dari sistem imun, dapat terjadi variasi gejala inflamasi karena adanya reaksi hipersensitivitas akut maupun kronik terhadap antigen *M. leprae*. Episode ini dikenal dengan reaksi kusta.^{1,11}

Reaksi Reversal

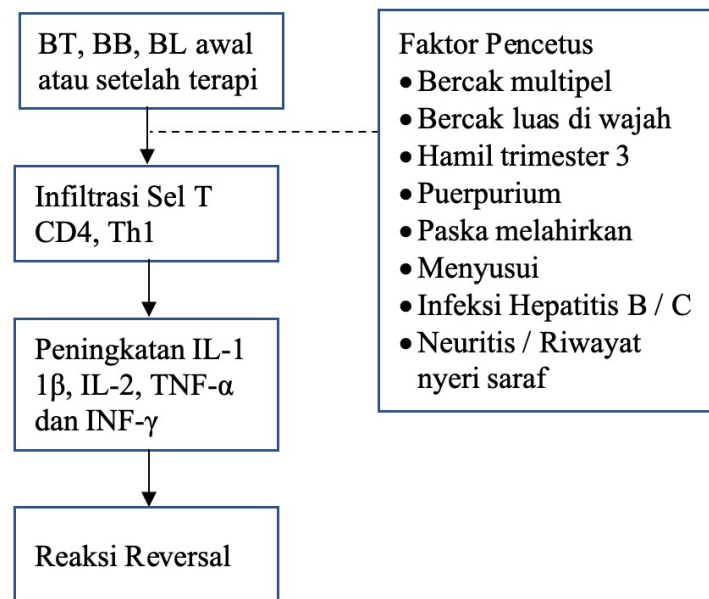
Reaksi reversal dapat terjadi pada beberapa bulan saat memulai terapi hingga setelah terapi selesai.^{10,11} Reaksi ini ditandai dengan peradangan berupa perubahan pada kulit, saraf atau keduanya. Kulit menjadi lebih eritema, edema, dan dapat mengalami ulserasi, sedangkan gejala sistemik jarang didapatkan. Neuritis merupakan aspek penting pada reaksi reversal. Kondisi ini dapat terjadi pada 30% pasien dengan BT, BB, dan BL.^{10,11} Berbagai faktor risiko dapat menjadi pencetus diantaranya bercak multipel, bercak luas pada wajah, kehamilan trimester 3, puerpurium, pasca melahirkan, masa menyusui, infeksi hepatitis B dan C, neuritis atau riwayat nyeri saraf.¹²

Reaksi reversal termasuk hipersensitivitas tipe IV, dimana terdapat peran dari imunitas selular terhadap antigen *M. Leprae* dan ditandai adanya kerusakan saraf secara cepat.^{1,11} Pada reaksi reversal didapatkan peningkatan infiltrasi sel T CD4⁺ dan Th1 sehingga didapatkan adanya peningkatan regulasi IL-1 β , IL-2, TNF- α dan INF- γ .¹

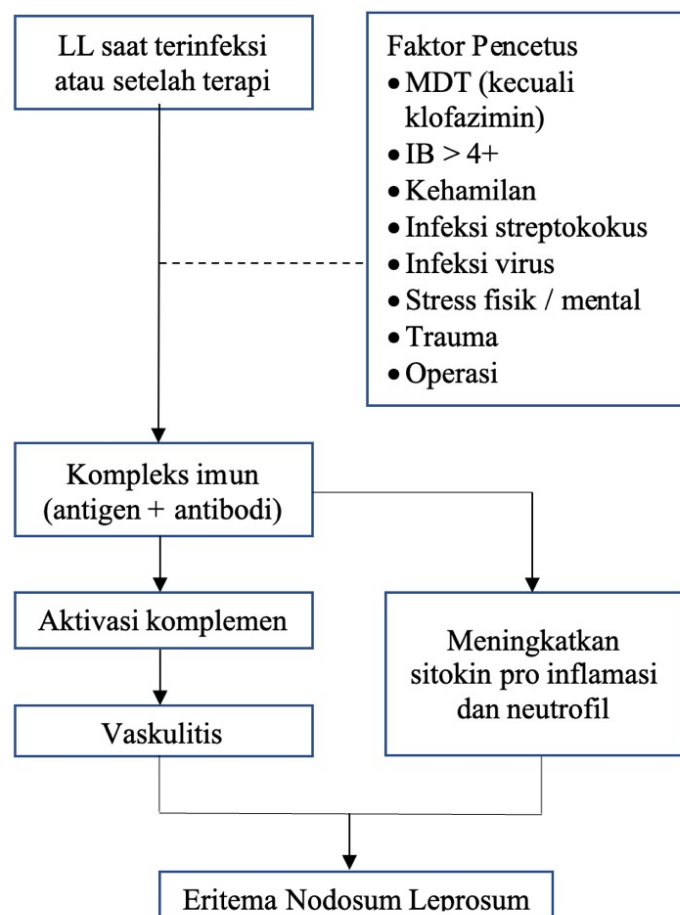
Penegakan diagnosis reaksi reversal dilakukan berdasarkan keadaan klinis (lesi kulit yang kembali aktif, neuropati, pembesaran saraf, gangguan fungsi motorik). Pada biopsi dapat ditemukan edema ekstraselular, granuloma, peningkatan limfosit dan *Langhans giant cell* pada infiltrat, basil dapat ditemukan dalam makrofag dan saraf.¹

Eritema Nodosum Leprosum

Eritema nodosum leprosum dapat terjadi selama terinfeksi kusta namun umumnya terjadi saat satu tahun pertama penggunaan MDT. Reaksi ini ditandai dengan adanya gejala sistemik (lemas, demam, nyeri sendi, penurunan berat badan) disertai nodul eritema yang nyeri pada ekstensor ekstremitas bawah namun dapat ditemukan di seluruh tubuh.¹⁰ Reaksi ini terjadi pada 60% pasien kusta tipe LL.¹¹ Faktor risiko pencetus dari ENL diantaranya penggunaan MDT (kecuali klofazimin), Bakterial Indeks >4+, kehamilan, infeksi (streptokokus, virus), stres fisik dan mental, trauma, hingga operasi.¹²



Gambar 2. Patogenesis reaksi reversal



Gambar 3. Patogenesis eritema nodosum leprosum

Diagnosis ENL ditegakkan berdasarkan gejala klinis. Pada pemeriksaan penunjang, didapatkan peningkatan protein *C-reactive*. Pada pemeriksaan histologi didapatkan gambaran edema, infiltrasi sel neutrofil, eosinofil dan limfosit ke dermis dan subkutis, sel busa.¹

Patogenesis ENL termasuk hipersensitivitas tipe III, dimana terjadi penumpukan kompleks imun yang terdiri dari ikatan antibodi dan antigen yang berasal dari destruksi basil. Kompleks imun ini tidak dapat dihancurkan oleh makrofag dan tidak dapat melalui ginjal, sehingga terdeposit di pembuluh darah. Maka dari itu pada ENL didapatkan vaskulitis yang agresif, gejalanya tidak terbatas pada kulit saja melainkan dapat terjadi secara sistemik berupa glomerulonefritis, limfadenitis, iridosiklitis, hingga orchitis. Peningkatan TNF- α dan neutrophil juga terjadi pada reaksi ENL.¹¹

TERAPI REAKSI KUSTA

Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) digunakan sebagai obat anti inflamasi pada kasus reaksi kusta (RR dan ENL) ringan. Paracetamol, aspirin, indometasin, dan kolkisin merupakan beberapa OAINS yang dapat digunakan.¹¹ Dosis paracetamol 1000 mg per 8 jam digunakan untuk mengontrol nyeri dan demam.¹³ Indometasin dan kolkisin jarang digunakan karena memiliki efek samping antara lain gangguan penglihatan dan diare.¹¹

Pada Reaksi kusta RR & ENL berat, WHO merekomendasikan kortikosteroid sebagai lini pertama serta klofazimin sebagai lini kedua dan *corticosteroid sparing agen* (seperti thalidomide). Tujuan utama dari obat-obat tersebut adalah mengontrol inflamasi, mengatasi rasa nyeri dan mencegah terjadinya perluasan atau pembentukan lesi baru di kulit, saraf, maupun di organ viseral sehingga mencegah kecacatan serta mencegah terjadinya episode berikutnya.

Terapi lini pertama: Kortikosteroid

Kortikosteroid bekerja dengan menurunkan produksi sitokin seperti TNF- α . Dosis rekomendasi WHO adalah prednisolon 40 mg per hari pada minggu ke-1 dan 2 kemudian diturunkan setiap 2 minggu hingga mencapai 5 mg.⁷ Di Indonesia digunakan prednison dengan dosis serupa.^{14,15} Dosis prednison untuk kasus RR adalah 1-2 mg/kg/hari dan diturunkan 10-15% setiap 15 hari sedangkan ENL dosisnya adalah >2 mg/kg/hari.¹ Costa dkk. melaporkan pemberian dosis pemeliharaan 5-10

mg cukup efektif sebagai pencegahan ENL berulang, namun hingga kini belum disarankan karena adanya ketergantungan dan efek samping.¹¹

Walaupun digunakan sebagai terapi lini pertama, kortikosteroid memiliki beberapa keterbatasan yakni efek ketergantungan dan efek samping yang cukup banyak yakni peningkatan kadar gula darah, glaukoma, katarak, *moon face*, striae, atrofi kelenjar adrenal, osteoporosis hingga infeksi (infeksi jamur sistemik, tuberkulosis, *Strongyloides Stercoralis*).¹ Maka dari itu, penggunaan kortikosteroid cukup terbatas pada kelompok-kelompok tertentu.

Terapi lini Kedua: Klofazimin & Thalidomide

Klofazimin

Klofazimin dapat diberikan bersamaan dengan kortikosteroid untuk reaksi ENL, terutama ENL berat yang tidak memberikan respon baik dengan terapi kortikosteroid atau saat risiko toksisitas akibat kortikosteroid tinggi.¹³ Klofazimin bekerja sebagai anti inflamasi dengan menghambat proliferasi sel T.¹¹ Efek dari obat ini baru tercapai setelah penggunaan 4–6 minggu sehingga tidak dapat digunakan pada keadaan akut.¹ Dosis yang disarankan WHO adalah 300 mg per hari selama 2 – 3 bulan dilanjutkan *tapering off* 100 mg per 2-3 bulan hingga mencapai dosis 100 mg per hari.¹³ Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) kusta dalam Kepmenkes tahun 2019 nomor 308 merekomendasikan pemberian klofazimin 50 mg per hari sebagai profilaksis pencegahan terhadap efek samping kortikosteroid, pada pasien *Release From Treatment* (RFT) yang mengalami reaksi, jika durasi pemberian kortikosteroid melebihi 4 minggu.¹⁴ Klofazimin memiliki efek samping hiperpigmentasi pada kulit dan mata, serta gangguan saluran cerna seperti mual, diare, anorexia, hingga perdarahan saluran cerna.^{11,13}

Thalidomide

Thalidomide umumnya digunakan pada ENL. Thalidomide bekerja secara selektif menghambat TNF- α , menghambat kemotaksis neutrofil serta meregulasi sel T sehingga menurunkan jumlah CD4 serta mempengaruhi IFN- γ , IL-10, IL-12, COX-2 dan NF-kB.¹¹ Namun thalidomide kurang baik dalam mengatasi gejala neuritis sehingga jarang digunakan pada RR.⁷ Pada ENL digunakan dosis 100-400 mg/ hari.¹ *tapering off* dapat dilakukan dengan menurunkan 50 mg setiap 2 –

4 minggu. Untuk pemeliharaan dapat diberikan dosis terkecil sesuai dengan berat badan dan tetap dilakukan *tapering off* setiap 3 – 6 bulan.¹¹

Thalidomide memiliki efek samping sedatif, menyebabkan tromboemboli, neuropati perifer dan teratogenik.^{11,11} Akibat adanya efek teratogenik, WHO tidak merekomendasikan penggunaan thalidomide untuk penatalaksanaan ENL kecuali dalam pengawasan ketat oleh fasilitas kesehatan.¹³ walaupun hingga kini masih terdapat beberapa negara yang masih menggunakan thalidomide sebagai terapi ENL, seperti India, Brazil dan Indonesia.^{11,15,16} Di Brazil, pemberian thalidomide pada perempuan usia reproduktif harus didahului dengan pemeriksaan medis untuk menyingkirkan adanya kemungkinan kehamilan dan menggunakan minimal dua metode kontrasepsi dengan salah satunya adalah metode barier.¹¹ Di Indonesia, thalidomide masih digunakan terkait dengan penelitian yang dilakukan oleh WHO, namun penggunaannya cukup minimal lebih dikarenakan minimnya akses terhadap obat tersebut.^{13,15}

Terapi Alternatif

Pentoksifilin

Pentoksifilin umumnya digunakan pada ENL terutama bila disertai gejala sistemik dan edema tungkai,¹ hingga kini belum didapatkan laporan mengenai terapi reaksi reversal menggunakan pentoksifilin. Pentoksifilin bekerja dengan menghambat transkripsi gen sehingga mencegah pembentukan messenger RNA yang berfungsi untuk sintesis TNF- α . Pentoksifilin merupakan obat *slow acting* (30-60 hari). Dosis yang digunakan adalah 400 mg 3 kali/hari.¹ Pentoksifilin tidak dapat digunakan pada pasien dengan gangguan koagulasi, *ischemic heart diseases* berat, dan stenosis vaskuler serebral.¹¹

Siklosporin

Siklosporin dapat digunakan pada reaksi kusta tipe RR dan ENL. Obat ini merupakan agen immunosupresan yang bekerja dengan menghambat CD4, dan ekspresi sitokin (IL-2 dan TNF- α). Sebuah studi *randomized double blind trial* oleh Lambert dkk. meneliti penggunaan siklosporin dibandingkan dengan prednisolon pada reaksi reversal. Secara statistik dari segi kesembuhan, perbaikan fungsi saraf dan motorik serta rekurensi didapatkan hasil serupa antara dua kelompok. Disimpulkan siklosporin monoterapi (5–7,5 mg/kg/hari) dapat menjadi terapi alternatif pada pasien RR yang resisten atau ketergantungan terhadap kortikosteroid.¹⁷ Untuk reaksi

ENL, siklosporin lebih efektif digunakan pada keadaan akut.¹³ Efek samping dari siklosporin diantaranya nyeri lambung dan infeksi. Kontraindikasi dari siklosporin adalah hipersensitivitas gangguan ginjal, hipertensi tidak terkontrol keganasan.¹⁸

Azatioprin

Azatioprin digunakan sebagai terapi tambahan kortikosteroid terutama pada tatalaksana ENL berulang.¹¹ Namun berdasarkan penelitian terakhir azatioprin tidak memberikan perbaikan yang signifikan pada pasien RR.¹ Azatioprin merupakan derivat 6-mercaptopurine, bekerja dengan mempengaruhi sintesis DNA, RNA, serta pembelahan sel. Azatioprin menghambat fungsi sel T, proliferasi sel B dan produksi antibodi serta menghambat TNF- α sehingga memiliki efek anti inflamasi.¹¹ Jitendra dkk. melaporkan kasus penggunaan kombinasi *tapering off* prednisolon oral dengan azatioprin pada ENL dengan dosis 100 mg/hari selama 8 bulan dilanjutkan 50 mg/hari selama 4 bulan dengan hasil perbaikan klinis dalam 1 minggu dan tidak didapatkan kekambuhan ataupun efek samping obat selama 10 minggu.¹⁹ Efek samping azatioprin antara lain adalah gangguan saluran cerna, misalnya mual dan diare.¹¹ Kontraindikasi absolut dari azatioprin adalah hipersensitivitas dan infeksi aktif. Kehamilan, menyusui, penggunaan alopurinol kelainan limfoproliferatif serta penggunaan *alkylating agent* (siklofosamid, klorambusil) merupakan kontraindikasi relatif.²⁰

Metotreksat (MTX)

Metotreksat dapat digunakan sebagai terapi pada reaksi kusta baik RR maupun ENL. Metotreksat merupakan antimetabolit folat yang secara tidak reversibel mengikat dan menghambat dihidrofolat reduktase dan sintesis thymidylate, sehingga menghambat sintesis DNA, perbaikan dan replikasi selular.²¹ Hingga kini efek mekanisme anti inflamasi dosis rendah metotreksat belum dipahami secara pasti. Namun didapatkan adanya peningkatan jumlah adenosin, penurunan sitokin pro inflamasi (TNF- α , IL-6, IL-8) dan peningkatan sitokin anti inflamasi (IL-10, sel Treg) yang berperan terhadap penurunan reaksi inflamasi.^{21,22} Telaah sistematis oleh Perez-molina dkk. mendapatkan penggunaan MTX dengan dosis 7,5 – 20 mg per minggu yang diberikan bersama kortikosteroid dosis rendah dapat bermanfaat pada reaksi kusta RR dan ENL, terkait dengan adanya

efek anti inflamasi, serta adanya kemudahan dalam penggunaan, kemudahan akses dan keamanannya terutama pada pasien dengan faktor risiko tertentu seperti pasien diabetes melitus.²¹

Hasan dkk. melaporkan sebuah studi RCT pemberian MTX kombinasi kortikosteroid dan kortikosteroid monoterapi pada 19 pasien ENL, didapatkan perbaikan yang bermakna.²² Terkait dengan studi sebelumnya yang masih dalam skala kecil, saat ini sedang dilakukan studi RCT multisenter penggunaan MTX pada ENL yang melibatkan beberapa negara diantaranya adalah India, Bangladesh, Ethiopia, Nepal, Indonesia dengan peneliti utama dari Inggris.²³

Kontraindikasi absolut dari metotreksat adalah kehamilan (kategori X), menyusui, anemia, leukopenia / trombositopenia signifikan.²⁰ Gangguan ginjal, gangguan hematologi, gangguan hepar, konsumsi alkohol berlebih, Diabetes melitus dan/atau obesitas, infeksi aktif dan/atau potensi reaktivasi infeksi (Tuberkulosis), infeksi HIV merupakan kontraindikasi relatif.²⁰

Biological Diseases Modifying Drugs (DMDs)

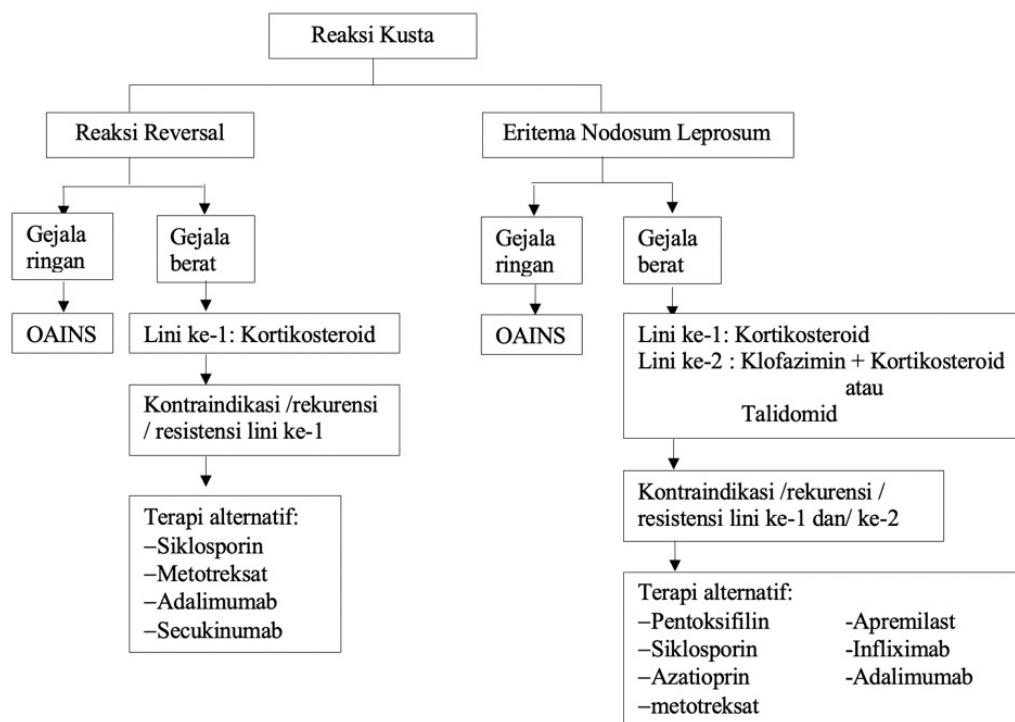
Apremilast

Apremilast berperan dalam mengatasi ENL, namun hingga saat ini belum didapatkan studi penggunaannya

pada kasus RR maupun ENL berat berulang. Apremilast bekerja selektif sebagai inhibitor phosphodiesterase-4 (PDE4) yang bersifat anti inflamasi. Agen ini juga bekerja menurunkan mediator proinflamasi yang berperan pada ENL yaitu TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-12, dan IL-17. Narang dkk. memaparkan dua laporan kasus pasien ENL berulang yang mengalami ketergantungan steroid, terdapat perbaikan klinis pada pemberian apremilast 30 mg dua kali sehari bersama dengan kortikosteroid dosis rendah.²⁴ Efek samping apremilast cukup ringan dan dapat sembuh sendiri, antara lain diare, mual, nyeri kepala, penurunan berat badan dan depresi. Walaupun apremilast memiliki beberapa efek samping serta belum dapat digunakan pada ENL berulang, agen ini memiliki keunggulan terutama biaya yang lebih murah, penggunaan yang mudah serta risiko infeksi tuberkulosis rendah. Kontraindikasi apremilast absolut yakni hipersensitivitas terhadap apremilast, sedangkan kontraindikasi relatif adalah depresi.²⁵

Inhibitor TNF- α (infliximab, Etanercept, adalimumab)

Inhibitor TNF- α umumnya digunakan sebagai terapi penyakit autoimun seperti psoriasis dan *rheumatoid arthritis*. Kini inhibitor TNF- α mulai diteliti untuk



Gambar 4. Alur terapi reaksi kusta

digunakan pada reaksi kusta yaitu RR dan ENL.

Inhibitor TNF- α berfungsi menekan menekan inflamasi dan sistem imun dengan menekan aktivitas TNF- α sehingga menurunkan sitokin pro inflamasi lain seperti IL-1, IL-6 dan IL-8. TNF- α inhibitor dibagi menjadi dua yaitu: *chimeric* TNF- α inhibitor (infliximab) dan *Fully human TNF- α inhibitor* (Etanercept, adalimumab). Sebuah studi telaah sistematis oleh Cogen dkk. melaporkan bahwa penggunaan inhibitor TNF- α memiliki efikasi terhadap ENL berulang yang resisten terhadap pengobatan konvensional seperti kortikosteroid, thalidomide, klorazamin. Studi tersebut didasarkan atas lima laporan kasus yang menggunakan infliximab 5 mg/kg atau etanercept 50 mg per minggu.² Empat kasus menggunakan inhibitor TNF- α kombinasi dengan kortikosteroid. Tiga kasus diantaranya mengalami remisi yang dapat dipertahankan tanpa immunomodulator atau steroid.²

Mitra melaporkan sebuah studi RCT yang membandingkan antara adalimumab kombinasi dengan kortikosteroid dibandingkan kortikosteroid sebagai monoterapi pada kasus RR, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok tersebut dari segi perbaikan lesi kulit, fungsi saraf dan motorik, serta rekurensi.²⁶ Sehingga dapat disimpulkan bahwa adalimumab dapat digunakan sebagai alternatif terapi untuk kasus RR terutama yang intoleran terhadap kortikosteroid.²⁶

Agen biologis memiliki efek samping antara lain menurunkan sistem imun sehingga menimbulkan reaktivasi infeksi seperti tuberkulosis dan lepra. Maka Cogen dkk. menyarankan inhibitor TNF- α dapat diberikan setelah MDT tuntas.⁹ Selain meningkatkan infeksi, inhibitor TNF- α dapat meningkatkan risiko keganasan pada organ solid (*dose dependent*), psoriasis

onset baru / eksaserbasi, sindrom menyerupai lupus, vaskulitis kutaneus serta sarkoidosis maka dari itu penggunaannya perlu diperhatikan.²⁷

Inhibitor IL-17 (secukinumab)

Inhibitor IL-17 saat ini digunakan hanya pada RR, belum didapatkan penggunaannya pada ENL. Secukinumab merupakan *human IgG1 κ monoclonal antibody* yang dapat berikatan dengan protein IL-17A. Mitra melaporkan sebuah RCT antara secukinumab dan kortikosteroid dibandingkan kortikosteroid sebagai monoterapi pada pasien RR. Didapatkan antara kedua kelompok tersebut dari segi perbaikan lesi kulit, fungsi saraf dan motorik, serta rekurensi tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik.²⁸ Namun didapatkan adanya penurunan efek samping pada kelompok dengan secukinumab. Inhibitor IL-17 berisiko meningkatkan infeksi (Tuberkulosis), Infeksi saluran napas atas, nasofaringitis, diare dan *Irritable Bowel Diseases*.²⁷

KESIMPULAN

Kortikosteroid masih digunakan sebagai lini pertama pada penatalaksanaan reaksi kusta. Berbagai kondisi, misalnya reaksi kusta berulang, efek samping akibat penggunaan kortikosteroid berkepanjangan, hingga minimnya akses terhadap terapi alternatif masih menjadi tantangan bagi klinisi dalam mengatasi reaksi kusta. Penggunaan agen biologis sebagai terapi reaksi kusta saat ini memberikan hasil yang cukup baik. Penggunaan pentoksifilin, metotreksat, siklosporin, dan azatioprin sebagai terapi alternatif pada reaksi kusta harus dilakukan dengan penuh pertimbangan mengingat studi yang tersedia masih dalam skala kecil.

DAFTAR PUSTAKA

- Salgado CG, Brito ACd, Salgado UI, Spencer JS. Chapter 159: Leprosy. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Alexander H. Enk, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 2892-924.
- Moloo A. Leprosy: new data show steady decline in new cases. 2019. [Cited 18 February 2021]. Available from: https://www.who.int/neglected_diseases/news/Leprosy-new-data-show-steady-decline-in-new-cases/en/.
- Pemmaraju VR. Leprosy - Number of new leprosy cases. 2020. [Cited 18 February 2021]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-new-leprosy-cases>.
- Widiatma RR, Prakoeswa CRS. Studi Retrospektif: Reaksi Kusta Tipe 1. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin. 2019;31(2):144-9.
- RSUP dr. Sitanala Tangerang. Laporan tahunan instalasi rekam medik. 2020.
- Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DN. A Systematic Review of Immunological Studies of Erythema Nodosum Leprosum. *Front Immunol*. 2017;8:233.
- World Health Organization. Leprosy hansen disease: management of reactions and prevention of disabilities: technical guidance. 2020.
- Wisnu IM, Sjamsoe-Daili ES, Menaldi SL. Kusta. Dalam: Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W, penyunting. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Edisi ke-7. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016. h. 83-102.
- Cogen AL, Lebas E, De Barros B, Harnisch JP, Faber WR, Lockwood DN, dkk. Biologics in Leprosy: A Systematic Review and Case Report. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(5):1131-6.
- Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(8):801-27.
- 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 Tropica*. 2018;183:134-41.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Nasional Program Pengendalian Kusta. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 2012.
- World Health Organization. Report of informal consultation on treatment of reactions and prevention of disabilities, 11-13 December 2018, Chennai, India. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2019.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. HK.01.07/MENKES/308/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Kusta. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
- Widaty S, Soebono H, Nilasari H, Listiawan Y, Siswati AS, Triwahyudi D, al. Panduan Praktik Klinis bagi Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia; 2017.
- Upputuri B, Pallapati MS, Tarwater P, Srikantham 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 Neglected Tropical Diseases*. 2020;14(10):e0008678.
- Lambert SM, Alembo DT, Nigusse SD, Yamuah LK, Walker SL, Lockwood DNJ. A Randomized Controlled Double Blind Trial of Ciclosporin versus Prednisolone in the Management of Leprosy Patients with New Type 1 Reaction, in Ethiopia. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(4):e0004502.
- Kurtzman D, Vleugels RA, Callen J. Chapter 192: Immunosuppressive and Immunomodulatory Drugs. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Alexander H. Enk, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 3517-30.
- Jitendra SSV, Bachaspatimayum R, Devi AS, Rita S. Azathioprine in Chronic Recalcitrant Erythema Nodosum Leprosum: A Case Report. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):FD01-FD2.
- Honaker JS, Korman NJ. Chapter 190: Cytotoxic and Antimetabolic Agents. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Alexander H. Enk, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 3463-92.
- Perez-Molina JA, Arce-Garcia O, Chamorro-Tojeiro S, Norman F, Monge-Maillo B, Comeche B, dkk. Use of methotrexate for leprosy reactions. Experience of a referral center and systematic review of the literature. *Travel Med Infect Dis*. 2020;37:101670.
- Hasan Z, Mowla MR, Angkur DM, Khan MI. Efficacy and Safety of Prednisolone Monotherapy Versus Prednisolone Plus Methotrexate in Erythema Nodosum Leprosum (Type 2 Leprosy Reaction). *International Journal of Dermatology and Venereology*. 2020;3(4).
- de Barros B, Lambert SM, Shah M, Pai VV, Darlong J, Rozario BJ, dkk. Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (MaPs in ENL) protocol: a double-blind randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2020;10(11):e037700.
- Narang T, Kaushik A, Dogra S. Apremilast in chronic recalcitrant erythema nodosum leprosum: a report of two cases. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):1034-7.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Chapter 28: Psoriasis. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Alexander H. Enk, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 457-97.
- Mitra D. A Randomized Controlled Trial of Anti-TNF α Biosimilar Adalimumab vs. Prednisolone in the Management of Leprosy Patients with New Type 1 Leprosy Reaction. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(Suppl 1):S675-S.
- Johnston A, Takada Y, Hwang ST. Chapter 193: Immunobiologics: Targeted Therapy Against Cytokines, Cytokine Receptors, and Growth Factors in Dermatology. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Alexander H. Enk, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 3530-57.
- Mitra D. 811. A Randomized Controlled Trial of Prednisolone vs. Interleukin 17 A Inhibitor Secukinumab in the Management of Type 1 Leprosy Reaction in Leprosy Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(Suppl 1):S290-S.