

Kadar Kortisol Serum Pasien Eritema Nodosum Leprosum (ENL) Baru

(Serum Cortisol Levels in New Erythema Nodosum Leprosum Patients)

Prida Ayudianti, Sunarso Suyoso, Diah Mira Indramaya

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Eritema nodosum leprosum (ENL) yang merupakan komplikasi serius dari kusta tipe multibasiler, merupakan bentuk reaksi hipersensitivitas tipe III menurut Gell dan Combs. Karakteristik reaksi ENL adalah peningkatan sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-1. Pelepasan sitokin proinflamasi kronis dapat menyebabkan gangguan produksi kortisol. **Tujuan:** Mengevaluasi kadar kortisol serum pasien kusta dengan ENL baru, berdasarkan lamanya pemberian *Multidrug Therapy* (MDT) dan derajat keparahan ENL. **Metode:** Dilakukan pemeriksaan kadar kortisol serum terhadap 14 pasien ENL baru, yang berusia 15 tahun, belum pernah mendapat terapi kortikosteroid atau telah mendapatkan terapi kortikosteroid maksimal 3 minggu. **Hasil:** Didapatkan 14 sampel dengan rerata kadar kortisol serum pada pasien BL 9,06 (SE 2,84) g/dL, tipe LL 8,83 (SE 3,37) g/dL, pasien ENL baru yang mendapat MDT < 6 bulan 2,11 (SE 0,51) g/dL, mendapat MDT 6 bulan 14,40 (SE 2,65) g/dL, pasien ENL dengan derajat keparahan ringan 19,05 (SE 0) g/dL, sedang 7,75 (SE 2,75) g/dL, berat 8,56 (SE 3,29) g/dL. Nilai normal kadar kortisol serum adalah 10 g/dl (276 nmol/l). **Simpulan:** Pasien kusta tipe MB dengan ENL baru didapatkan rerata kadar kortisol serum dibawah normal. Hasil yang sama juga didapatkan pada pasien dengan riwayat pemberian MDT < 6 bulan yang memiliki derajat keparahan ENL sedang dan berat.

Kata kunci : eritema nodosum leprosum, kortisol serum, MDT, derajat keparahan.

ABSTRACT

Background: Erythema Nodosum Leprosum (ENL) is a serious complication of multibacilar leprosy and a form of type III hypersensitivity reaction that is related to immune complex deposit. Increasing of proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 are the characteristics of ENL. In leprosy patients, the chronic release of proinflammatory cytokines can inhibits cortisol production. **Purpose:** To evaluate serum cortisol level in new ENL patients, also describing the profile of serum cortisol level based on the length of taking Multi-drugs Therapy (MDT) and ENL severity. **Methods:** Fourteen new ENL patients examined serum cortisol level were recruited. Patients were more than 15 years old, had not receive any steroids medication or those who had received not more than three weeks of steroids. **Results:** Fourteen patients were recruited on this research. The mean value of serum cortisol in BL was 9.06 (SE 2.84) g/dL, LL type was 8.83 (SE 3.37) g/dL, patients receiving less than 6 months of MDT was 2.11 (SE 0.51) g/dL, receiving 6 months of MDT was 14.40 (SE 2.65) g/dL, patient with mild ENL reaction had normal serum cortisol level, 19.05 (SE 0) g/dL, patients with moderate reaction, 7.75 (SE 2.75) g/dL and severe ENL reaction was 8.56 (SE 3.29) g/dL. The normal value of serum cortisol level on this study was 10 g/dl (276 nmol/l). **Conclusions:** In multibacilar leprosy patients with new ENL reaction, serum cortisol level was less than normal. As well as in patients receiving less than 6 months of MDT and patients with moderate to severe ENL reactions.

Key words: erythema nodosum leprosum, serum cortisol, MDT, severity scale.

Alamat korespondensi: Prida Ayudianti, Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: (031) 5501609, email: pridaisma@yahoo.com

PENDAHULUAN

Eritema nodosum leprosum (ENL) merupakan komplikasi yang serius dari kusta multibasiler yaitu tipe *borderline lepromatous* (BL) dan *lepromatous leprosy* (LL).¹ ENL berhubungan dengan deposit kompleks

imun di jaringan tempat *Mycobacterium leprae* menginvasi. ENL merupakan bentuk hipersensitivitas tipe III menurut Gell dan Combs.^{2,3} Data dari Divisi Kusta RSUD Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan adanya peningkatan pasien ENL baru, pada tahun 2009

sebesar 23,69% dari 173 pasien kusta baru, tahun 2010 sebesar 23,12% dari 160 pasien kusta baru dan pada tahun 2011 sebesar 18,44% dari 141 pasien kusta baru. Karakteristik reaksi ENL adalah peningkatan sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-1, peningkatan ekspresi dari IL-6, IL-8, IL-10 dan didukung produksi sitokin Th-2 yaitu IL-4 dan IL-5.^{1,4,5}

Kortisol adalah glukokortikoid utama yang disekresi oleh korteks adrenal manusia. Pada orang sehat, bebas dari stres, kortisol disekresi menurut variasi diurnal dibawah pengaruh kortikotropin yang dikeluarkan oleh kelenjar pituitari. Selama proses inflamasi terjadi, sitokin menstimulasi aksis HPA (Hipotalamus-Pituitari-Adrenal), melalui efek imuno- supresi dan antiinflamasi dari glukokortikoid akan menghambat atau mengatur inflamasi. Tingginya kadar sitokin peradangan juga dapat menghambat sintesis adrenal secara langsung. Jika rangsangan terjadi dalam waktu yang lama, maka akan timbul kelelahan korteks adrenal dan resistensi terhadap rangsangan, sehingga kadar kortisol akan turun.^{6,7} Kadar kortisol serum normal adalah ≥ 10 g/dl (276 nmol/l) mempunyai arti aksis HPA yang fisiologis.⁶

Kusta adalah penyakit kronik dengan beberapa episode akut reaksi, sehingga dapat dikategorikan sebagai penyakit yang berat karena efek pada beberapa fungsi organ tubuh. Salah satu organ tubuh yang terkena dampaknya adalah kelenjar adrenal. Pada keadaan akut, sekresi *corticotropin releasing hormone* (CRH) dan *adreno corticotropin hormone* (ACTH) akan meningkat serta merangsang peningkatan glukokortikoid adrenal. Pada pasien kusta, rangsangan yang berupa infeksi dan sekresi sitokin berlangsung lama sehingga menyebabkan *adrenal exhaustion*, kemudian korteks adrenal resisten terhadap rangsangan dan menyebabkan penurunan produksi kortisol serum.^{6,7}

Pada tahun 2008 oleh Wahyudi telah dilakukan penelitian mengenai kadar kortisol serum pada pasien ENL yang telah diterapi dengan kortikosteroid dan didapatkan sebanyak 32 pasien (88,9%) memiliki kadar kortisol serum dibawah normal.⁸ Penelitian oleh Christiantika pada tahun 2009 menyatakan bahwa pada pasien kusta PB dan MB baru yang belum diobati tidak terbukti kadar kortisol yang rendah.⁹

Penelitian ini bertujuan untuk mengukur kadar kortisol serum pasien kusta tipe multibasiler (BL dan LL) dengan ENL baru, mengetahui profil kadar kortisol serum berdasarkan lamanya pengobatan dengan

Multidrug Therapy (MDT), serta menggambarkan kadar kortisol serum sesuai dengan derajat keparahan ENL. Jika didapatkan kadar kortisol serum dibawah normal maka diperlukan terapi kortikosteroid eksogen.

METODE

Penelitian ini merupakan deskriptif observasional dengan besar sampel berdasarkan *total sampling* selama 3 bulan, yaitu bulan Mei hingga Agustus 2013. Dengan kriteria penerimaan sampel seluruh pasien kusta tipe BL dan LL dengan ENL baru yang berusia 15 tahun, belum mendapatkan terapi kortikosteroid sebelumnya atau yang telah mendapatkan terapi kortikosteroid maksimal 3 minggu dan bersedia menandatangani *informed consent* karena pemberian kortikosteroid < 3 minggu belum menyebabkan penekanan pada aksis HPA artinya masih fisiologis.¹⁰ Pasien dengan riwayat penyakit kronis, mengkonsumsi obat-obat tertentu (pil kontrasepsi, ketokonazol) dalam 1 bulan terakhir atau sedang hamil dan menyusui tidak dimasukkan ke dalam penelitian ini. Derajat keparahan ENL dinilai dengan sistem skor *Reaction Severity Assessment (RSA)* oleh Kawahita dan Lockwood, nilai 1 = ringan, 2 = sedang, ≥ 3 = berat dinilai dari semua poin.¹¹ Pengambilan darah pasien pada pagi hari jam 08.00-09.00, diperiksa di Laboratorium Prodia Surabaya.

HASIL

Didapatkan 14 pasien dengan ENL baru dari total sampel selama 3 bulan, yakni bulan Mei hingga Agustus 2013. Dengan karakteristik sampel penelitian pada Tabel 1, dan hasil lainnya dapat dilihat di Tabel 2 sampai dengan Tabel 8.

Dari 14 pasien dengan ENL terbanyak menderita kusta selama 7-12 bulan, yakni pada 7 pasien (50%). Dengan rerata lama sakit kusta adalah 14,14 (SE 2,19) bulan. Sedangkan dari 14 pasien pada penelitian ini didapatkan 7 pasien telah memiliki keluhan ENL selama 2-4 minggu, dengan rerata keluhan ENL adalah 3,64 (SE 1,02) minggu.

Sebanyak 4 pasien memiliki derajat keparahan berat dengan lama keluhan kusta 7-12 bulan. Sedangkan derajat keparahan sedang terbanyak didapatkan pada pasien dengan keluhan kusta sejak 7-12 bulan, yakni sebanyak 3 pasien dari 14 pasien dengan ENL baru. Derajat keparahan ringan hanya didapatkan pada 1 pasien dari 14 pasien dengan ENL baru, dengan lama keluhan kusta selama 1-6 bulan.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Tipe Kusta		Jumlah
	LL	BL	
Kelompok umur (tahun)			
15 – 24	2	2	4
25 – 44	3	4	7
45 – 64	1	1	2
≥ 65	0	1	1
Jenis kelamin			
Laki-laki	4	5	9
Perempuan	2	3	5
Pekerjaan			
Swasta	6	4	10
IRT	0	1	1
Mahasiswa/Pelajar	0	2	2
Tidak bekerja	0	1	1
Terapi MDT			
< 6 bulan	3	6	9
≥ 6 bulan	3	2	5
Indeks Morfologis Awal			
≤ 2%	3	7	10
3–5%	2	0	2
≥ 6%	1	1	2
Indeks Bakteriologis Awal			
< 3+	2	4	6
≥ 3+	4	4	8

Tabel 2. Distribusi lama sakit kusta dan lama keluhan ENL

Variabel	Tipe Kusta		Jumlah
	LL	BL	
Lama sakit kusta			
< 1 bulan	0	0	0
1 - 6 bulan	1	2	3
7 - 12 bulan	3	4	7
> 12 bulan	2	2	4
Lama keluhan ENL			
≤ 1 minggu	2	3	5
2 - 4 minggu	2	5	7
5 - 12 minggu	2	0	2
> 12 minggu	0	0	0
Jumlah	6	8	14

Tabel 3. Distribusi lama sakit kusta dengan derajat keparahan ENL

Riwayat Kusta	Derajat keparahan ENL			Jumlah
	Ringan	Sedang	Berat	
< 1 bulan	0	0	0	0
1 - 6 bulan	1	2	0	3
7 - 12 bulan	0	3	4	7
> 12 bulan	0	1	3	4
Jumlah	1	6	7	14

Tabel 4. Distribusi tipe kusta dengan kadar kortisol serum

Variabel	Kadar Kortisol Serum		Jumlah	
	< 10 µg/dL	≥ 10µg/dL		
	< 1µg/dL	1 - <10µg/dL		
Diagnosis Kusta				
Tipe BL	1	4	3	8
Tipe LL	1	2	3	6
Jumlah	2	6	6	14
		8		

*Rerata kadar kortisol serum seluruhnya : 8,96 (SE 2,09) g/dL

*Rerata kadar kortisol serum pada kusta tipe BL : 9,06 (SE 2,84) g/dL

*Rerata kadar kortisol serum pada kusta tipe LL : 8,83 (SE 3,37) g/dL

Rerata kadar kortisol serum pada seluruh pasien pada penelitian ini adalah lebih rendah dari normal yakni 8,96 (SE 2,09) g/dL. Pada pasien dengan kusta tipe BL terbanyak memiliki kadar kortisol serum lebih rendah dari normal, dengan rerata kadar kortisol serum pada pasien kusta tipe BL 9,06 (SE 2,84) g/dL. Pasien dengan kusta tipe LL yang memiliki kadar kortisol serum normal berimbang dengan yang memiliki kadar kortisol serum yang lebih rendah dari normal yakni sama-sama sebanyak 3 pasien. Rerata kadar kortisol serum pasien dengan kusta tipe LL adalah 8,83 (SE 3,37) g/dL.

Tabel 5. Distribusi lama terapi MDT dengan kadar kortisol serum

Variabel	Kadar Kortisol Serum		Jumlah	
	< 10 µg/dL	≥ 10µg/dL		
	< 1µg/dL	1 - <10µg/dL		
Terapi MDT				
< 6 bulan	2	3	4	9
≥ 6 bulan	0	3	2	5
Jumlah	2	6	6	14
		8		

*Rerata kadar kortisol serum seluruhnya : 8,96 (SE 2,09) g/dL

*Rerata kadar kortisol serum dengan MDT < 6 bulan : 2,11 (SE 0,51) g/dL

*Rerata kadar kortisol serum dengan MDT ≥ 6 bulan : 14,40 (SE 2,65) g/dL

Didapatkan dari 9 pasien yang telah mendapatkan terapi MDT selama < 6 bulan, 5 pasien memiliki kadar kortisol serum lebih rendah dari normal. Rerata kadar kortisol serum pada pasien yang telah mendapatkan terapi MDT < 6 bulan adalah 2,11 (SE 0,51) g/dL. Sedangkan untuk riwayat terapi MDT ≥ 6 bulan didapatkan pada 5 pasien, 3 pasien diantaranya memiliki kadar kortisol serum lebih rendah dari normal. Rerata kadar kortisol serum untuk pasien yang telah mendapatkan terapi MDT ≥ 6 bulan adalah 14,40 (SE 2,65) g/dL.

Tabel 6. Distribusi derajat keparahan ENL dengan kadar kortisol serum

Variabel	Kadar Kortisol Serum			Jumlah
	< 10 µg/dL		≥ 10µg/dL	
	< 1µg/dL	1 - <10µg/dL		
Keparahan ENL				
Ringan	0	0	1	1
Sedang	2	1	3	6
Berat	0	5	2	7
Jumlah	2	6	6	14
	8			

*Rerata kadar kortisol serum dengan derajat keparahan ENL ringan : 19,05 (SE 0) g/dL
 *Rerata kadar kortisol serum dengan derajat keparahan ENL sedang : 7,75 (SE 2,75) g/dL
 *Rerata kadar kortisol serum dengan derajat keparahan ENL berat : 8,56 (SE 3,29) g/dL

Tabel 7. Distribusi lama keluhan kusta dan kadar kortisol serum

Variabel	Kadar Kortisol Serum			Jumlah
	< 10 µg/dL		≥ 10µg/dL	
	< 1µg/dL	1 - <10µg/dL		
Keluhan Kusta				
< 1 bulan	0	0	0	0
1-6 bulan	1	0	2	3
7-12 bulan	1	3	3	7
> 12 bulan	0	3	1	4
Jumlah	2	6	6	14
	8			

*Rerata kadar kortisol serum dengan keluhan kusta 1-6 bulan : 11,35 (SE 5,57) g/dL
 *Rerata kadar kortisol serum dengan keluhan kusta 7-12 bulan : 8,23 (SE 2,59) g/dL
 *Rerata kadar kortisol serum dengan keluhan kusta > 12 bulan : 8,45 (SE 5,04) g/dL

Tabel 8. Distribusi lama keluhan ENL dengan kadar kortisol serum

Variabel	Kadar Kortisol Serum			Jumlah
	< 10 µg/dL		≥ 10µg/dL	
	< 1µg/dL	1 - <10µg/dL		
Keluhan ENL				
≤ 1 minggu	0	3	2	5
2 - 4 minggu	1	2	4	7
5 - 12 minggu	1	1	0	2
> 12 minggu	0	0	0	0
Jumlah	2	6	6	14
	8			

*Rerata kadar kortisol serum dengan keluhan ENL 1 minggu : 8,15 (SE 4,15) g/dL
 *Rerata kadar kortisol serum dengan keluhan ENL 2-4 minggu : 11,53 (SE 2,66) g/dL
 *Rerata kadar kortisol serum dengan keluhan ENL 5-12 minggu : 1,99 (SE 1,62) g/dL

Didapatkan bahwa dari 7 pasien yang memiliki derajat keparahan ENL berat 5 pasien diantaranya memiliki kadar kortisol serum yang lebih rendah dari normal, dengan rerata kadar kortisol serum pasien dengan derajat keparahan ENL berat adalah 8,56 (SE 3,29) g/dL. Pasien dengan derajat keparahan sedang didapatkan pada 6 pasien, jumlah pasien yang memiliki kadar kortisol serum normal dan kadar kortisol serum yang lebih rendah sebanyak masing-masing 3 pasien. Rerata kadar kortisol serum pasien dengan derajat keparahan sedang adalah 7,75 (SE 2,75) g/dL. Pasien dengan derajat keparahan ENL ringan hanya didapatkan 1 pasien, dengan kadar kortisol serum normal.

Dari 14 pasien dengan ENL baru yang diteliti 50% diantaranya mengaku telah menderita kusta selama 7-12 bulan, dimana rerata kadar kortisol serum pada pasien dengan keluhan kusta 7-12 bulan adalah 8,23 (SE 2,59) g/dL. Sedangkan untuk pasien dengan keluhan kusta > 12 bulan didapatkan pada 4 pasien, dimana 3 pasien memiliki kadar kortisol serum yang lebih rendah dari normal. Rerata kadar kortisol serum pasien dengan keluhan kusta > 12 bulan adalah 8,45 (SE 5,04) g/dL. Hal yang berbeda didapatkan pada 3 pasien yang memiliki riwayat menderita kusta selama 1- 6 bulan, dimana 2 pasien diantaranya memiliki kadar kortisol serum masih dalam batas normal. Rerata kadar kortisol

serum pasien dengan keluhan kusta 1- 6 bulan adalah 11,35 (SE 5,57) g/dL.

Dari 14 pasien dengan ENL baru yang diteliti didapatkan 7 pasien memiliki keluhan ENL selama 2 - 4 minggu. Rerata kadar kortisol serum pada pasien dengan keluhan ENL 2 - 4 minggu adalah masih dalam batas normal yakni sebesar 11,53 (SE 2,66) g/dL. Sedangkan untuk pasien dengan keluhan ENL selama 1 minggu dan selama 5-12 minggu didapatkan rerata kadar kortisol serum yang lebih rendah dari normal, yakni masing-masing 8,15 (SE 4,15) g/dL dan 1,99 (SE 1,62) g/dL.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan pasien laki-laki merupakan subjek penelitian terbesar dengan kelompok umur 25 - 44 tahun dan rerata umur keseluruhan pasien adalah 35,28 (SE 3,68) tahun (Tabel 1). Pocaterra dan kawan-kawan tahun 2006 melaporkan bahwa pasien ENL, 72,4% berjenis kelamin laki-laki dengan usia rata-rata 35 tahun.¹² Didapatkan hasil yang sama antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya, hal ini karena pasien dengan jenis kelamin laki-laki dengan usia 35,28 (SE 3,68) tahun masuk dalam kriteria usia produktif. Laki-laki usia produktif memiliki banyak faktor risiko yang dapat mencetuskan timbulnya reaksi ENL, misalnya stres akibat pekerjaan dan kelelahan fisik. Laki-laki lebih cepat mencari pengobatan karena keluhan ENL biasanya mengganggu saat bekerja sehingga pasien kurang nyaman saat bekerja atau bahkan menyebabkan pasien tidak mampu untuk bekerja dan beraktivitas.

Proporsi pasien kusta tipe LL dan BL pada penelitian ini hampir sama. Tipe BL didapatkan pada 8 pasien (57,1%), sedangkan untuk tipe LL didapatkan 6 pasien (42,8%). Rerata timbulnya ENL pada seluruh sampel penelitian ini adalah setelah pemberian MDT ke 6,50 (SE 1,88) bulan (Tabel 1). Pengobatan dengan MDT merupakan salah satu faktor yang dapat mencestuskan ENL. Hal ini berdasarkan pemikiran terjadinya ENL berkaitan dengan kompleks imun. Pengobatan dengan MDT menyebabkan peningkatan jumlah bakteri yang mati di dalam tubuh pasien, kuman mati ini berperan sebagai antigen yang merangsang terbentuknya antibodi, kemudian akan saling bergabung dan membentuk kompleks imun. Kompleks imun akan merangsang komplemen sehingga muncul ENL.^{1,5,13}

Penelitian ini menunjukkan dari 14 pasien ENL terbanyak telah menderita kusta selama 7-12 bulan,

yaitu sebesar 7 pasien (50%). Rerata lama sakit kusta adalah 14,14 (SE 2,19) bulan. Dari 14 pasien didapatkan 50% telah memiliki keluhan ENL selama 2-4 minggu, dengan rerata keluhan ENL adalah 3,64 (SE 1,02) minggu (Tabel 2).

Berdasarkan derajat keparahan ENL dan riwayat sakit kusta pada 14 pasien, sebanyak 4 pasien (28,5%) diantaranya memiliki derajat keparahan berat dengan lama keluhan kusta selama 7-12 bulan. Derajat keparahan sedang terbanyak didapatkan pada pasien dengan keluhan kusta sejak 7-12 bulan, yaitu sebanyak 3 dari 14 pasien dengan ENL baru (21,4%). Derajat keparahan ringan hanya didapatkan pada 1 pasien (7,1%) dari 14 pasien dengan ENL baru dan lama keluhan kusta selama 1-6 bulan (Tabel 3).

Pasien kusta tipe BL sebagian besar memiliki kadar kortisol serum lebih rendah dari normal dengan rerata kadar kortisol serum pada pasien kusta tipe BL 9,06 (SE 2,84) g/dL. Rerata kadar kortisol serum pasien dengan kusta tipe LL adalah 8,83 (SE 3,37) g/dL. Rerata kadar kortisol serum pada seluruh pasien pada penelitian ini adalah lebih rendah dari normal yaitu 8,96 (SE 2,09) g/dL (Tabel 4).

Kadar kortisol serum dalam batas normal didapatkan pada pasien dengan riwayat pengobatan MDT 6 bulan (Tabel 5). Hal ini karena setelah pemberian terapi MDT selama 6 bulan pasien sudah semakin sembuh, sehingga keadaan umum pasien juga berangsur membaik dan sitokin proinflamasi yang beredar dalam tubuh juga telah menurun. Setelah pengobatan dengan MDT 6 bulan, maka jumlah kuman yang mati juga semakin menurun, sitokin yang merangsang respons aksis HPA juga berkurang, aksis HPA kembali bekerja secara fungsional sehingga kadar kortisol serum membaik. Rifampisin memiliki kemampuan yang kuat untuk merangsang enzim hepar, sehingga dapat menimbulkan insufisiensi adrenal akibat katabolisme kortisol yang meningkat. Rifampisin dapat menyebabkan insufisiensi glukokortikoid melalui induksi dari obat yang dimetabolisir oleh enzim sitokrom P-450. Peningkatan metabolisme kortisol tersebut akan menyebabkan kadar dalam plasma menurun, namun pada pasien yang telah mendapatkan terapi dengan MDT lebih dari 6 bulan kadar kortisol serum masih dalam batas normal yaitu 14,40 (SE 2,65) g/dL.¹⁴ Hal tersebut dapat terjadi akibat efek immunosupresif dari klofazimin yang jika diberikan dalam dosis rendah dapat memberikan perlindungan terhadap ENL. Hal ini terjadi karena tingginya akumulasi klofazimin terutama

di jaringan pada pemberian MDT yang lebih lama dan dapat memperbaiki kondisi ENL.^{11,15}

Pasien dengan derajat keparahan ENL berat memiliki rerata kadar kortisol serum dibawah batas normal yakni 8,56 (SE 3,29) g/dL. Hal yang sama didapatkan pada pasien dengan derajat keparahan sedang dimana didapatkan rerata kadar kortisol serum dibawah batas normal yakni 7,75 (SE 2,75) g/dL. Sedangkan pasien dengan derajat keparahan ENL ringan hanya didapatkan satu pasien, dengan kadar kortisol serum masih dalam batas normal yakni 19,05 (SE 0) g/dL (Tabel 6).

Perbedaan efek paparan sitokin pada keadaan akut dan kronis terhadap kadar kortisol serum ditunjukkan pada Tabel 7 mengenai distribusi lama keluhan kusta dengan kadar kortisol serum. Pasien dengan riwayat kusta selama 1-6 bulan didapatkan rerata kadar kortisol serum masih dalam batas normal, sedangkan pada pasien dengan keluhan kusta selama 7-12 bulan dan > 12 bulan didapatkan rerata kadar kortisol serum yang lebih rendah dari batas normal. Hal ini menunjukkan bahwa paparan yang kronis dari sitokin terutama TNF- dan IL-6 pada penyakit kusta dapat menyebabkan penurunan dari kadar kortisol serum. Hal ini berbeda jika kadar kortisol serum dihubungkan dengan riwayat lamanya menderita ENL pada Tabel 8, karena pada pasien ENL didapatkan peningkatan yang mendadak dari TNF-. Paparan pada kondisi akut saat TNF- yang dihasilkan sangat tinggi dapat mengganggu sekresi ACTH, sehingga menyebabkan kadar kortisol serum menurun.^{16,17} Efek peningkatan sitokin yang berlipat pada fase akut ENL ditunjukkan pada Tabel 8. Seluruh pasien ENL baru pada keadaan akut (memiliki riwayat keluhan ENL selama 1 minggu) menunjukkan rerata kadar kortisol serum yang lebih rendah dari normal yaitu 8,15 (SE 4,15) g/dL. Setelah lewat masa akut, tubuh kemudian melakukan kompensasi sehingga kortisol yang dihasilkan juga semakin meningkat (*negative feedback* dari aksis HPA). Hal ini ditunjukkan pada pasien dengan keluhan ENL 2-4 minggu rerata kadar kortisol serum yang lebih tinggi dan menjadi normal yaitu 11,53 (SE 2,66) g/dL, jika dibandingkan dengan pasien dengan keluhan ENL selama 1 minggu. Pada paparan ENL yang lebih lama, tubuh mengalami *adrenal fatigue*, karena rangsangan sitokin tidak mampu meningkatkan jumlah kortisol untuk menekan inflamasi. Paparan sitokin yang kronis semakin menurunkan sintesis korteks adrenal melalui hambatan pada aksi stimulasi ACTH, kemudian diikuti dengan penurunan ikatan glukokortikoid dengan

reseptornya yang menyebabkan resistensi glukokortikoid atau *adrenal fatigue*. Hal ini didapatkan pada penelitian ini, pasien dengan riwayat keluhan ENL yang lebih lama selama 5-12 minggu rerata didapatkan kadar kortisol serum lebih rendah dari normal yaitu 1,99 (SE 1,62) g/dL.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain kasus ENL baru yang belum mendapat terapi sebelumnya sangat jarang ditemukan sehingga sulit untuk mendapatkan jumlah sampel yang ideal. Selain itu banyak faktor yang memicu terjadinya ENL yang tidak dapat disingkirkan, meskipun telah diperkecil dengan kriteria eksklusif. Kadar kortisol serum pasien ENL dipengaruhi oleh kerja dari aksis HPA, namun aksis HPA dipengaruhi oleh banyak faktor selain penyakit kusta. Faktor yang dapat mempengaruhi aksis HPA yang sulit untuk diprediksi adalah faktor stres serta kronisitas dari penyakit tersebut.

KEPUSTAKAAN

1. Kawahita PI, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 2 reactions and erythema nodosum leprosum. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2008; 83(1): 75-82.
2. Hastings RC, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Franzblau SG. Leprosy. *Clin microbiol rev* 1988; 1(3): 330-48.
3. Rea TH, Modlin RL. Leprosy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th edition. New York: McGraw Hill; 2008. p.1786-96.
4. Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K. *Leprosy science working towards dignity*. Japan: Tokai University Press; 2011.
5. Saonere JA. Leprosy: An overview. *J Inf Dis and Immunity* 2011; 3(14): 233-43.
6. Cooper MS, Stewart PL. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N En J Med* 2003; 348: 727-34.
7. Rook GA, Baker R. Cortisol metabolism, cortisol sensitivity and the pathogenesis of leprosy reactions. *Trop Med Int Health* 1999; 4(7): 494-8.
8. Wahyudi N, Suyoso S, Listiawan MY. Kadar plasma kortisol pada pasien kusta dengan ENL (tesis). Surabaya: Universitas Airlangga; 2008.
9. Christiantika I, Suyoso S, Indramaya DM. Kadar plasma kortisol pada pasien kusta baru tipe MB (tesis). Surabaya: Universitas Airlangga; 2009.
10. Werth PW. Systemic glucocorticoids. In : Wolff K,

- Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th edition. New York: McGraw Hill;2008. p. 2147-53.
11. Brakel W, Nicholls PG, Lockwood DN, Rao PS, Smith WC. A scale to assess the severity of leprosy reactions. *Lepr Rev* 2007;78:161-4.
 12. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarulah S. Clinical course of erythema nodosum leprosum : an 11-year cohort study in hyderabad india. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74(5).
 13. Balagon MV, Gelber RH, Abalos RM, Cellona RV. Reactions following completion of 1 and 2 year multidrugs therapy (MDT). *Am J Trop Med* 2010; 83(3): 637-44.
 14. Venter WDF, Panz VR, Feldman C, Joffe BI. Adrenocortical function in hospitalized patients with active pulmonary tuberculosis receiving a rifampicin-based regimen-a pilot study. *JEMDSA* 2006;11 (1).
 15. Balagon M, Saunderson PR, Gelber RH. Does clofazimine prevent Erythema Nodosum Leprosum (ENL) in leprosy? A retrospective study, comparing the experience of multibacillary patients receiving either 12 or 24 months WHO-MDT. *Lepr Rev* 2011; 82: 213-21.
 16. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy : Pathogenesis updated. *Int J Dermatol* 1999; 38: 321-34.
- Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002; 122: 1784-96.