

## Insufisiensi Adrenal Sekunder pada Eritema Nodosum Leprosum: Studi Profil TNF- $\alpha$ dan Kortisol Serum

### *(Secondary Adrenal Insufficiency in Erythema Nodosum Leprosum: Profile Study of Serum TNF- $\alpha$ and Cortisol)*

Irmadita Citrashanty, Sunarso Suyoso, Rahmadewi

Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

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

#### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Beberapa studi mengemukakan bahwa peningkatan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) sebanding dengan derajat keparahan Eritema Nodosum Leprosum (ENL), sehingga sitokin ini dianggap sebagai *seromarker*. Sekresi *adrenocorticotropin hormone* (ACTH) meningkat akibat pelepasan sitokin proinflamasi, kemudian ACTH akan merangsang pelepasan glukokortikoid adrenal sebagai umpan balik. Apabila rangsangan sitokin ini berlangsung kronis, korteks adrenal akan mengalami kelelahan yang berakibat menurunnya serum kortisol. Pemberian kortikosteroid eksogen jangka panjang diduga menyebabkan terjadinya penurunan kortisol. **Tujuan:** Mengevaluasi profil TNF- $\alpha$  dan kortisol serum pada pasien ENL yang diterapi kortikosteroid berdasarkan riwayat lamanya ENL. **Metode:** Dua puluh satu subjek dilakukan pemeriksaan fisik, anamnesis riwayat ENL, dan pengambilan sampel darah jam 08.00-09.00 untuk melihat kadar TNF- $\alpha$  dan kortisol serum. **Hasil:** Dari 21 sampel didapatkan rerata TNF- $\alpha$  serum sebesar  $4,51 \pm 1,7$  pg/mL. Rerata kortisol serum pada pasien dengan riwayat ENL 1-12 bulan sebesar  $15,23 \pm 2,3$   $\mu$ g/dL, riwayat ENL > 12-24 bulan sebesar  $8,75 \pm 4,8$   $\mu$ g/dL, dan riwayat ENL > 24-36 bulan sebesar  $1,17 \pm 0,7$   $\mu$ g/dL. **Simpulan:** Rerata penurunan kortisol serum tampak seiring dengan semakin lamanya pasien menderita ENL dan mendapatkan terapi kortikosteroid. Insufisiensi adrenal sekunder pada penelitian ini dapat disebabkan oleh pemberian kortikosteroid jangka panjang maupun adanya paparan sitokin proinflamasi kronis.

**Kata kunci:** eritema nodosum leprosum, insufisiensi adrenal sekunder, kortikosteroid, TNF- $\alpha$ , kortisol.

#### ABSTRACT

**Background:** Previous studies have shown that the increasing of *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) is proportionate to its reaction severity, thus TNF- $\alpha$  is stated as a seromarker of Erythema Nodosum Leprosum (ENL). The secretion of *adrenocorticotropin hormone* (ACTH) is habitually increased due to the release of inflammatory cytokines, thus ACTH will induce the release of adrenal glucocorticoid as a negative feed back mechanism of action, but if this cytokines are chronically exposing, adrenal cortex will suffer from exhaustion so that it is resistant to further stimulus and will decrease the serum cortisol. Long-term exogenous corticosteroid may also lead to the decrease of cortisol serum. **Purpose:** To evaluate the profile of serum TNF- $\alpha$  and cortisol in ENL patients treated with corticosteroid, based on ENL duration. **Methods:** Twenty-one subjects were included, physical examination and history of ENL reaction was performed, and blood samples were also collected at 8-9 am for the measurement of serum TNF- $\alpha$  and cortisol. **Results:** Twenty-one subjects revealed mean TNF- $\alpha$  serum  $4.51 \pm 1.7$  pg/mL. Mean of cortisol serum in patients with ENL duration 1-12 months was  $15.23 \pm 2.3$   $\mu$ g/dL, ENL duration > 12-24 months was  $8.75 \pm 4.8$   $\mu$ g/dL, and ENL duration > 24-36 months was  $1.17 \pm 0.7$   $\mu$ g/dL. **Conclusion:** The decrease of mean serum cortisol seemed linier with the duration of ENL and corticosteroid treatment. Secondary adrenal insufficiency in this research might be caused by long-term exogenous corticosteroid and chronically exposing proinflammatory cytokines.

**Key words:** erythema nodosum leprosum, secondary adrenal insufficiency, corticosteroid, TNF- $\alpha$ , cortisol.

Alamat korespondensi: Irmadita Citrashanty, 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: +62315501609, e-mail: irmadita@gmail.com

---

## PENDAHULUAN

Sampai saat ini penemuan kasus baru kusta masih didominasi oleh tipe multibasiler (MB). Pasien kusta tipe MB sering mengalami reaksi, khususnya reaksi tipe 2 atau Eritema Nodosum Leprosum (ENL). Berdasarkan data rekam medis Divisi Morbus Hansen (MH) Unit Rawat Jalan (URJ) Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2011 didapatkan 42 (29,8%) pasien baru tipe MB yang mengalami ENL dan mendapat terapi kortikosteroid dari total 141 pasien baru kusta. Keseluruhan data didominasi oleh pasien MB sebanyak 33 orang (23,4%) yang mengalami reaksi ENL lebih dari 6 bulan. ENL umumnya terjadi pada masa pengobatan *Multidrug Therapy* (MDT) beberapa bulan sampai 2 tahun setelahnya.<sup>1</sup> Reaksi hipersensitivitas tipe 3 atau *Arthus phenomenon* berperan pada manifestasi klinis ENL.<sup>2</sup> Karakter ENL ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin 1* (IL-1), dan peningkatan ekspresi IL-6, IL-8, IL-10.<sup>3,4,5</sup> Akibat berbagai rangsangan yang antara lain dipicu oleh sitokin proinflamasi pada reaksi ENL, sekresi *adenocorticotropin hormone* (ACTH) akan meningkat dan merangsang peningkatan glukokortikoid adrenal.<sup>6</sup> Jika rangsangan sitokin proinflamasi dengan kadar yang tinggi terjadi dalam waktu yang lama akan timbul kelelahan korteks adrenal yang resisten terhadap rangsangan, sehingga kadar serum kortisol menjadi turun.<sup>7,8,9</sup> Pemberian kortikosteroid eksogen dalam jangka panjang diduga dapat menurunkan kadar serum kortisol.<sup>10</sup>

Pada pasien kusta dengan ENL yang berulang terdapat pelepasan sitokin proinflamasi yang kronis. Peningkatan produksi IL-6 yang berlangsung kronis justru akan menghambat pelepasan ACTH, sedangkan TNF- $\alpha$  menekan sintesis kortisol adrenal melalui hambatan pada kerja ACTH dan angiotensin II pada sel-sel adrenal, hal ini menyebabkan penurunan kadar kortisol pada jaringan.<sup>8</sup> Adanya peningkatan produksi IL-6 ini juga dipengaruhi oleh stimulasi TNF- $\alpha$ , oleh karena sifat TNF- $\alpha$  sebagai sitokin primer yang memiliki karakter pleiotropik yaitu memiliki aktivitas biologis yang beragam termasuk mempengaruhi produksi IL-6.<sup>11</sup> Sampai saat ini belum didapatkan penelitian mengenai kadar serum TNF- $\alpha$  dan kortisol dikaitkan dengan lamanya pasien menderita ENL yang mendapatkan kortikosteroid.

Penelitian ini bertujuan memberi gambaran kadar

TNF- $\alpha$  serum sehingga dapat mengarahkan klinisi pada penggunaan anti TNF- $\alpha$  sebagai alternatif tatalaksana ENL, khususnya pada ENL yang refrakter dengan pemberian kortikosteroid. Kadar kortisol serum pada pasien ENL berguna bagi klinisi dalam menentukan waktu yang tepat untuk menghentikan pengobatan kortikosteroid. Bila dengan anti TNF- $\alpha$  ENL telah membaik, maka sebaiknya dilakukan pemeriksaan kortisol serum. Kadar kortisol serum normal  $\geq 10 \mu\text{g/dl}/276 \text{ nmol}$ . Jika masih dibawah normal maka tetap membutuhkan pemberian kortikosteroid oleh karena hal ini menunjukkan kondisi insufisiensi adrenal atau aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) basal masih belum fisiologis.<sup>20</sup> Diharapkan dengan adanya penelitian ini, klinisi dapat memiliki dasar dalam mengaplikasikan tatalaksana yang baik pada ENL, sehingga dapat menurunkan derajat keparahan, mengurangi timbulnya komplikasi, serta meningkatkan kualitas hidup pasien ENL.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan rancang bangun potong lintang, dilakukan selama 3 bulan yaitu mulai Agustus 2012 sampai Oktober 2012 dengan besar sampel sebesar 21 pasien. Populasi penelitian adalah semua pasien kusta dengan ENL yang datang berobat di URJ maupun Rawat Inap Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel penelitian adalah semua pasien kusta dengan ENL yang memenuhi kriteria penerimaan sampel penelitian, yaitu pasien dengan usia  $\geq 15$  tahun, pasien kusta dengan ENL yang diterapi kortikosteroid, dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria penolakan sampel adalah pasien kusta ENL dengan penyakit infeksi berat/kronis seperti tuberkulosis paru dan diabetes melitus yang dieksklusi dengan anamnesis, pasien kusta ENL dengan terapi hormonal (estrogen), serta kehamilan.

Dilakukan anamnesis riwayat penyakit khususnya lama pasien menderita ENL dan mendapatkan terapi kortikosteroid, kemudian dilakukan pengambilan sampel darah jam 08.00-09.00 untuk pemeriksaan TNF- $\alpha$  dan kortisol serum.

Quantikine<sup>®</sup> HS adalah reagen yang digunakan untuk pemeriksaan serum TNF- $\alpha$  dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan rentang nilai normal 0,550–2,816 pg/mL. TNF- $\alpha$  dinilai tinggi jika  $> 2,816$ -5,90 pg/mL, sangat tinggi jika  $\geq 6,0$

pg/mL. Hasil kadar kortisol serum normal jika nilai  $\geq 10$   $\mu\text{g/dL}$ , rendah pada rentang  $1- < 10$   $\mu\text{g/dL}$ , sangat rendah  $< 1$   $\mu\text{g/dL}$ .

## HASIL

Dari 21 sampel penelitian didapatkan 12 pasien laki-laki (57,1%) dan 8 pasien perempuan (38,1%). Jumlah pasien terbanyak terdapat pada kelompok umur 25-24 tahun (34,1%), dan tipe kusta *lepromatous leprosy* (LL) merupakan yang terbanyak pada penelitian ini yaitu sebesar 13 orang (61,9%), tipe *borderline lepromatous* (BL) sebanyak 8 orang (38,1%). Rerata umur pasien adalah  $22 \pm 8$  tahun.

Rerata timbulnya ENL dari sampel penelitian ini adalah  $8 \pm 3$  bulan setelah pengobatan MDT. Sampel terbanyak menderita ENL adalah setelah pengobatan MDT  $\geq 6$  bulan, yaitu sebanyak 11 pasien (52,4%) dan terbanyak pada kelompok ini adalah tipe LL yaitu 8 pasien (38,1%).

Tabel 1 menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  serum yang masih dalam rentang normal yaitu 0,550–2,816 pg/mL, didapatkan pada 1 pasien (4,8%), sedangkan kadar TNF- $\alpha$  serum yang tinggi ( $> 2,816 - 5,90$  pg/mL) sebanyak 16 orang (76,2%), dan yang sangat tinggi ( $\geq 6,0$  pg/mL) sebanyak 4 orang (19,0%). Tipe BL dengan ENL terbanyak didapatkan pada pasien dengan

TNF- $\alpha$  serum yang tinggi ( $> 2,816-5,90$  pg/mL) yaitu sebanyak 7 orang (33,3%) dan hanya 1 orang (4,8%) dengan rentang normal TNF- $\alpha$ , dengan rerata kadar TNF- $\alpha$  serum pada tipe BL sebesar  $3,919 \pm 1,2$  pg/mL. Pada tipe LL tidak ada pasien dengan kadar TNF- $\alpha$  serum yang normal, 9 orang (42,9%) dengan TNF- $\alpha$  serum yang tinggi, dan 4 orang (19,0%) dengan kadar TNF- $\alpha$  serum sangat tinggi ( $\geq 6,0$  pg/mL), dengan rerata kadar TNF- $\alpha$  serum tipe LL sebesar  $4,875 \pm 1,9$  pg/mL.

Tabel 2 menunjukkan pasien terbanyak mengalami riwayat ENL selama  $> 12-24$  bulan yaitu sejumlah 11 orang (52,4%), dengan rerata kadar TNF- $\alpha$  serum  $4,728 \pm 1,4$  pg/mL. Pada rentang ini terbanyak diderita pasien dengan kadar TNF- $\alpha$  serum tinggi ( $> 2,816-5,90$  pg/mL) yaitu sejumlah 9 orang (42,9%). Pasien dengan riwayat ENL 1–12 bulan menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  serum tinggi dan sangat tinggi masing-masing sebanyak 2 orang (9,5%), dengan rerata kadar TNF- $\alpha$  serum sebesar  $6,062 \pm 2,2$  pg/mL. Pasien dengan riwayat ENL  $> 24-36$  bulan terbanyak menunjukkan hasil TNF- $\alpha$  serum tinggi yaitu sebanyak 5 pasien (23,8%), dengan rata-rata kadar TNF- $\alpha$  serum sebesar  $3,078 \pm 0,3$  pg/mL. Rerata pasien menderita ENL selama  $19 \pm 7$  bulan.

Tabel 3 menunjukkan pasien dengan riwayat ENL 1-12 bulan keseluruhannya memiliki kadar

**Tabel 1.** Distribusi kadar serum TNF- berdasarkan tipe kusta

| Kadar TNF - $\alpha$<br>(pg/mL) | Tipe Kusta (%) |            | Jumlah (%) |
|---------------------------------|----------------|------------|------------|
|                                 | BL             | LL         |            |
| 0,550 – 2,816                   | 1 (4,8%)       | 0 (0%)     | 1 (4,8%)   |
| $> 2,816 - 5,90$                | 7 (33,3%)      | 9 (42,9%)  | 16 (76,2%) |
| $\geq 6,0$                      | 0 (0%)         | 4 (19,0%)  | 4 (19,0%)  |
| Jumlah                          | 8 (38,1%)      | 13 (61,9%) | 21 (100%)  |

Rerata TNF -  $\alpha$  keseluruhan:  $4,511 \pm 1,7$  pg/mL

Rerata TNF -  $\alpha$  tipe BL:  $3,919 \pm 1,2$  pg/mL

Rerata TNF -  $\alpha$  tipe LL:  $4,875 \pm 1,9$  pg/mL

**Tabel 2.** Distribusi riwayat lamanya pasien menderita ENL dengan terapi kortikosteroid dan kadar serum TNF- $\alpha$

| Riwayat ENL<br>(bulan) | Kadar TNF - $\alpha$ ( pg/mL) (%) |                  |            | Jumlah (%) |
|------------------------|-----------------------------------|------------------|------------|------------|
|                        | 0,550 - 2,816                     | $> 2,816 - 5,90$ | $\geq 6,0$ |            |
| 1 - 12                 | 0 (0%)                            | 2 (9,50%)        | 2 (9,50%)  | 4 (19,0%)  |
| $> 12 - 24$            | 0 (0%)                            | 9 (42,9%)        | 2 (9,5%)   | 11 (52,4%) |
| $> 24 - 36$            | 1 (4,8%)                          | 5 (23,8,0%)      | 0 (0%)     | 6 (28,6%)  |
| Jumlah                 | 1 (4,8%)                          | 16 (76,2%)       | 4 (19,0%)  | 21 (100%)  |

Rerata TNF- $\alpha$  pada riwayat ENL 1-12 bulan:  $6,062 \pm 2,2$  pg/mL

Rerata TNF- $\alpha$  pada riwayat ENL  $> 12-24$  bulan:  $4,728 \pm 1,4$  pg/mL

Rerata TNF- $\alpha$  pada riwayat ENL  $> 24-36$  bulan:  $3,078 \pm 0,3$  pg/mL

**Tabel 3.** Distribusi riwayat lamanya pasien menderita ENL dengan terapi kortikosteroid dan kadar serum kortisol

| Riwayat ENL<br>(bulan) | Kadar Serum Kortisol ( $\mu\text{g/dL}$ ) (%) |           |           | Jumlah (%) |
|------------------------|-----------------------------------------------|-----------|-----------|------------|
|                        | < 1                                           | 1 - < 10  | = 10      |            |
| 1 - 12                 | 0 (0%)                                        | 0 (0%)    | 4 (19,0%) | 4 (19,0%)  |
| > 12 - 24              | 0 (0%)                                        | 6 (28,6%) | 5 (23,9%) | 11 (52,4%) |
| > 24 - 36              | 3 (14,3%)                                     | 3 (14,3%) | 0 (0%)    | 6 (28,6%)  |
| Jumlah                 | 3 (14,3%)                                     | 9 (42,8%) | 9 (42,9%) | 21 (100%)  |

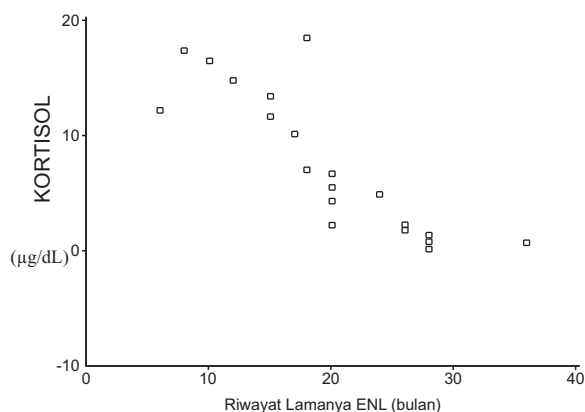
Rerata kortisol pada riwayat ENL 1-12 bulan:  $15,23 \pm 2,3 \mu\text{g/dL}$

Rerata kortisol pada riwayat ENL > 12-24 bulan:  $8,75 \pm 4,8 \mu\text{g/dL}$

Rerata kortisol pada riwayat ENL > 24-36 bulan:  $1,17 \pm 0,7$

kortisol serum  $\geq 10 \mu\text{g/dL}$ , yaitu sebesar 4 orang (19,0%), dengan rerata kadar kortisol serum sebesar  $15,23 \pm 2,3 \mu\text{g/dL}$ . Riwayat ENL selama > 12-24 bulan terbanyak didapatkan pada pasien dengan kadar kortisol serum yang rendah yaitu sebanyak 6 pasien (28,6%), sedikit lebih banyak dibanding pasien dengan kadar kortisol serum yang sudah mengalami perbaikan ( $\geq 10 \mu\text{g/dL}$ ) yaitu sebanyak 5 orang (23,9%), dengan rerata kadar kortisol serum sebesar  $8,75 \pm 4,8 \mu\text{g/dL}$ . Pada riwayat ENL > 24-36 bulan kadar kortisol serum yang sangat rendah (< 1  $\mu\text{g/dL}$ ) dan rendah (1-< 10  $\mu\text{g/dL}$ ) masing-masing sebanyak 3 orang (14,3%) dengan rerata kadar kortisol serum sebesar  $1,17 \pm 0,7 \mu\text{g/dL}$ . Rerata kadar kortisol serum pada seluruh subjek adalah sebesar  $7,82 \pm 6,1 \mu\text{g/dL}$ .

Gambar 1 menunjukkan bahwa semakin lamanya pasien menderita ENL dan mendapatkan terapi kortikosteroid, semakin rendah pula kadar kortisol serumnya.

**Gambar 1.** Distribusi riwayat lamanya pasien menderita ENL dengan terapi kortikosteroid dan kadar serum kortisol.

## PEMBAHASAN

Episode timbulnya ENL pertama kali sering dihubungkan dengan lama pengobatan MDT, dan pada penelitian ini terbanyak terjadi selama pengobatan MDT  $\geq 6$  bulan yaitu sebesar 11 pasien (52,4%). Pada

konsep terjadinya ENL berdasar adanya kompleks imun, pengobatan MDT akan meningkatkan jumlah bakteri yang mati di tubuh pasien sehingga kuman mati ini akan membentuk antigen yang merangsang terbentuknya antibodi yang kemudian akan bergabung dan membentuk kompleks imun sehingga merangsang terjadinya ENL.<sup>4,5</sup>

Pada 21 pasien kusta dengan ENL dilakukan pengambilan darah untuk dilakukan pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  maupun kortisol serum. Pada penelitian ini, 20 pasien dengan ENL (95,2%) menunjukkan hasil kadar TNF- $\alpha$  serum yang tinggi, yaitu > 2,816 pg/mL. Enam belas pasien (76,2%) menunjukkan hasil TNF- $\alpha$  serum antara > 2,816–5,9 pg/mL, dan 4 pasien (19,0%) dengan hasil TNF- $\alpha$  serum sangat tinggi yaitu  $\geq 6,0$  pg/mL (Tabel 1). Terdapat 1 pasien (4,8%) yang menunjukkan hasil pada rentang nilai normal (Tabel 1).

Dharmasanti dan kawan-kawan menunjukkan profil peningkatan TNF- $\alpha$  serum pada ENL, temuan yang sama juga didukung oleh penelitian Listiawan dan kawan-kawan.<sup>12,13</sup> Kadar TNF- $\alpha$  dapat diperiksa di jaringan, dan beberapa studi juga menunjukkan adanya peningkatan ekspresinya.<sup>14,15</sup> Jika dilihat dari asal sel yang menghasilkan, jumlah TNF- $\alpha$  di sirkulasi lebih tinggi dibandingkan di kulit, demikian juga jika dibandingkan dengan sitokin proinflamasi lainnya.<sup>16</sup> TNF- $\alpha$  dapat diproduksi oleh limfosit B yang berperan pada reaksi kompleks imun. TNF- $\alpha$  juga merupakan salah satu sitokin penting yang disekresi oleh imunitas alamiah selama infeksi awal dan terutama dihasilkan oleh makrofag yang aktif akibat mediasi IFN- $\gamma$ .<sup>17,18</sup> Pada kusta tipe MB produksi TNF- $\alpha$  di sirkulasi lebih rendah dibandingkan tipe pausibasiler (PB), hal ini berhubungan dengan TNF- $\alpha$  yang juga merupakan sitokin penting pada imunitas alamiah maupun seluler, dan pada tipe PB TNF- $\alpha$  memiliki peranan penting untuk eradikasi kuman kusta.<sup>19</sup> Pada kusta tipe MB yang mengalami ENL terjadi kenaikan TNF- $\alpha$  yang cukup tinggi sehingga akhirnya sitokin ini dianggap sebagai

*seromarker*.<sup>17</sup> Pada penelitian ini didapatkan 1 pasien (4,8%) dengan hasil kadar TNF- $\alpha$  serum dalam rentang normal (Tabel 1). Terjadinya kadar TNF- $\alpha$  yang normal bahkan rendah pada kusta tipe MB dengan ENL pada penelitian ini dapat disebabkan karena pasien telah mendapatkan terapi kortikosteroid yang adekuat, dan pengambilan sampel dilakukan saat telah terjadi perbaikan klinis.

Fungsi utama TNF- $\alpha$  adalah antiinfeksi yang mempunyai efek biologis protektif, namun sitokin ini juga dapat bersifat patologis tergantung konsentrasi, lama pajanan, dan adanya mediator-mediator lain.<sup>18,19</sup> Pada pasien kusta MB yang mengalami ENL, TNF- $\alpha$  yang dihasilkan menandakan adanya defek patologis berupa kerusakan jaringan yang dapat juga disertai demam yang tinggi. Pada keadaan ENL yang disertai adanya peningkatan TNF- $\alpha$ , pemberian anti-TNF- $\alpha$  dapat menjadi pilihan utama, salah satunya dengan pemberian thalidomide atau pentoksifilin yang melalui berbagai penelitian dapat menurunkan derajat keparahan ENL,<sup>20</sup> namun sayangnya kedua obat ini masih belum umum penggunaannya di Indonesia.

Tabel 2 menunjukkan adanya penurunan TNF- $\alpha$  seiring dengan lamanya pasien menderita ENL dan mendapatkan terapi kortikosteroid. Pada ENL cenderung terjadi paparan sitokin proinflamasi yang tinggi terutama TNF- $\alpha$ , dan hal ini dapat berlangsung kronis.<sup>18,19</sup> Penurunan TNF- $\alpha$  seiring riwayat lamanya ENL ini dapat dikaitkan dengan dinamika biologis TNF- $\alpha$ , ketika kadar TNF- $\alpha$  serum tinggi terus-menerus kemudian mencapai puncaknya, maka perlahan-lahan sekresinya pun akan menurun. Selain itu adanya penurunan rerata TNF- $\alpha$  serum seiring makin lamanya riwayat ENL dapat disebabkan oleh pemberian kortikosteroid selama sakit yang berfungsi untuk menurunkan sitokin-sitokin proinflamasi yang diproduksi saat reaksi.

Tabel 3 dan Gambar 1 menunjukkan adanya penurunan kadar kortisol serum yang hampir linier seiring dengan riwayat lamanya pasien menderita ENL dan mendapatkan terapi kortikosteroid. Pada penelitian ini terdapat keterbatasan penilaian karena riwayat lamanya ENL merupakan total bulan pasien pernah mengalami ENL. Tiap pasien pada penelitian ini dapat memiliki jumlah episode ENL yang berbeda-beda, sehingga dosis kortikosteroid yang diterima oleh masing-masing pasien pun bervariasi. Produksi adrenal yang subnormal selama penyakit akut yang berat disebut sebagai "*functional adrenal insufficiency*",

artinya hipoadrenalisme yang terjadi tanpa adanya defek struktural yang jelas pada HPA. Keadaan ini memerlukan kortikosteroid eksogen sebagai terapi.<sup>10</sup> Kepekaan masing-masing individu terhadap kortikosteroid eksogen juga berbeda-beda, sehingga hal ini dapat mempengaruhi variasi hasil kadar serum kortisol terutama pada penelitian ini.

Paparan sitokin-sitokin proinflamasi yang terjadi terus menerus pada ENL menyebabkan resistensi kortisol.<sup>9,19,21</sup> Ketika produksi sitokin sangat melimpah akibat proses peradangan yang berat dan kronis, akan terjadi penurunan ikatan glukokortikoid dengan reseptornya sehingga menyebabkan glukokortikoid menjadi resisten terutama pada tempat jaringan yang memproduksi sitokin yang melimpah.<sup>9,21</sup> Insufisiensi adrenal juga dapat terjadi akibat pemberian kortikosteroid eksogen dalam jangka waktu lama yang dapat menginduksi terjadinya atrofi kelenjar adrenal yang menetap selama berbulan-bulan bahkan tahunan setelah penghentian obat tersebut, hal ini disebut juga dengan insufisiensi adrenal sekunder.<sup>8,9,21</sup> Apabila kortikosteroid digunakan sampai dengan 4 minggu dengan dosis prednisolon/metil prednisolon 7,5 mg atau deksametason 0,75 mg maka harus diasumsikan telah terjadi supresi adrenal,<sup>11,20</sup> dan perbaikan fungsional aksis HPA biasanya dapat mencapai 1 tahun.<sup>8,11</sup>

Adanya insufisiensi adrenal sekunder yang terjadi pada pasien ENL di penelitian ini lebih mengarah pada kemungkinan pemberian kortikosteroid jangka panjang maupun resistensi kortisol pada reseptor akibat paparan sitokin proinflamasi yang kronis. Jika manifestasi klinis ENL telah membaik selama pengobatan ENL, perlu dilakukan pemeriksaan kadar kortisol serum. Jika kadar kortisol serum < 10  $\mu\text{g/dL}$  maka pemberian kortikosteroid perlu diteruskan 1 tablet (5 mg prednison/4 mg metil prednisolon) sampai kadar kortisol serum  $\geq 10 \mu\text{g/dL}$  yang berarti fungsi HPA telah fisiologis sehingga ENL tidak lagi mengalami rekurensi. Kadar TNF- $\alpha$  serum dapat diperiksa pada kasus yang sulit, yaitu ENL yang refrakter terhadap terapi kortikosteroid. Jika pada kasus ENL tersebut kadar TNF- $\alpha$  serum tinggi, pemberian anti TNF- $\alpha$  selain kortikosteroid dapat dipertimbangkan.

## KEPUSTAKAAN

1. Balagon MV, Gelber RH, Abalos RM, Cellona RV. Reactions following completion of 1 and 2 year multidrug therapy (MDT). Am J Trop Med 2010; 83(3): 637-44.



2. Saonere JA. Leprosy: An overview. *J Infect Dis Immunity* 2011; 3(14): 233-43
3. Makino M, Matsuoka M, Goto M, Hatano K, editors. *Leprosy science working towards dignity*. Minamiyama: Tokai University Press; 2011.
4. Saonere JA. Leprosy: An overview. *J Infect Dis Immunity* 2011; 3(14): 233-43.
5. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DN. Leprosy tipe 2 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol* 2008; 83(1): 75-82.
6. Leal AM, Magalhaes PK, Souza CS, Foss NT. Adrenocortical hormones and interleukin patterns in leprosy. *Parasite Immunol* 2003; 25: 457-61.
7. Rook GA, Baker R. Cortisol metabolism, cortisol sensitivity and the pathogenesis of leprosy reactions. *Trop Med Int health* 1999; 4(7): 494-98.
8. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002; 122:1784-96.
9. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *New Eng J Med* 1996: 1206-12.
10. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *New Eng J Med* 2003; 348:727-34.
11. Williams IR, Rich BE, Kupper TS. Cytokines. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGrawHill; 2008.p.115-26.
12. Dharmasanti PA, Listiawan MY, Agusni I. Ekspresi TNF- $\alpha$  di jaringan kulit pada eritema nodosum leprosum. *BIKKK* 2010; 22(3):185-8.
13. Listiawan MY. Perbandingan ekspresi TLR2/1, NF- $\kappa$ B p105/50, NF- $\kappa$ B p65 dan TNF- $\alpha$  pada makrofag penderita eritema nodosum leprosum dengan kusta multibasiler sebagai tanda aktivitas kekebalan alamiah (disertasi). Surabaya: Universitas Airlangga; 2011.
14. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(2):338-81.
15. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: pathogenesis updated. *Int J Dermatol* 1999; 38:321-34.
16. Sasiain MD, Barrera SD, Fink S, Finiasz M, Aleman M, Farina MH. Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) are necessary in the early stages of induction of CD4 and CD8 cytotoxic T cells by *Mycobacterium leprae* heat shock protein (hsp) 65 kD. *Clin Exp Immunol* 1998; 114:196-203.
17. Barnes PF, Chatterjee D, Brennan PJ, Rea TH, Modlin R. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. *Infect and Immunity* 1992; 144:1-6.
18. Bryceson A, Pfaltzgraff. *Leprosy Medicine in the Tropics*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1990.
19. Leal AMo, Foss NT. Endocrine dysfunction in leprosy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:1-7.
20. Sampaio EP, Moraes JA, Nery AC, Santos AR, Matos HC, Sarno EN. Pentoxifylline decreases *in vivo* and *in vitro* tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL). *Clin Exp Immunol* 1998; 111:300-8.
21. Widmer IE, Puder JJ, Konig C, Pargger H, Zerkowski HR, Girard J, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8):4579-96.