



METOTREKSAT DAN METFORMIN SEBAGAI ALTERNATIF PENGOBATAN TERKINI *ERITEMA NODUSUM LEPROSUM* BERULANG

Handelia Phinari¹, Ni Nyoman Ayu Sutri²

¹Departemen Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Bali Mandara, Denpasar, Bali

²Departemen Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Bali Mandara, Denpasar, Bali

Corresponding Author: Handelia Phinari, Departemen Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Bali Mandara, Denpasar, Bali

E-Mail: handeliaphinari@ymail.com

Received 04 Februari 2022; **Accepted** 10 Februari 2022; **Online Published** 28 April 2022

Abstrak

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) merupakan reaksi kusta tipe II yang paling sering dilaporkan. ENL paling sering terjadi pada kusta tipe lepromatosa (LL). Pengobatan ENL dengan prednisolon terbukti efektif namun memberikan efek samping berat seperti hiperglikemia, diabetes, osteoporosis, hipertensi, katarak dan immunosupresi bila digunakan dalam jangka waktu panjang, sedangkan pengobatan dengan talidomid sangat terbatas karena memiliki efek teratogenik. Penggunaan metotreksat dan metformin pada ENL bekerja sebagai agen anti-inflamasi yang memberikan berbagai keuntungan berdasarkan profil keamanan, pengaturan dosis yang mudah, dan biaya yang rendah. Kedua obat ini dapat menjadi pilihan obat monoterapi maupun sebagai obat tambahan yang dikombinasikan dengan kortikosteroid.

Keywords: ENL; Metotreksat ; Metformin

PENDAHULUAN

Eritema nodosum leprosum (ENL) adalah reaksi kusta dengan inflamasi berat yang berpotensi terjadi pada 50% pasien dengan kusta tipe lepromatosa dan 5-10% pasien kusta tipe borderline lepromatosa.⁴ ENL dapat terjadi sebelum, selama atau setelah pengobatan selesai. ENL menyebabkan peradangan pada organ tubuh yang ditandai dengan nyeri hebat pada lesi kulit, demam, nyeri sendi dan tulang, iritis, orkitis, limfadenopati, dan neuritis. Sebagian besar pasien memiliki beberapa episode peradangan

hebat yang berlangsung selama beberapa tahun dan dapat menimbulkan kecacatan hingga kematian. Penyebab ENL masih belum diketahui dengan jelas, namun ditemukan hubungan aktivasi kompleks imun dan peradangan. Lesi kulit ENL dapat menunjukkan gambaran vaskulitis dan terdapat bukti aktivasi neutrofil dan limfosit.¹

Tujuan utama pengobatan ENL adalah mengontrol peradangan akut dan neuritis, mengurangi rasa nyeri dan tidak nyaman,

mencegah perkembangan dan perluasan lesi kulit, saraf, mata dan viseral, serta mencegah timbulnya episode ENL berulang.^{2,4} Pasien dengan ENL membutuhkan pengobatan jangka panjang dengan diberikan kortikosteroid, klofazimin, dan talidomid. Talidomid adalah pengobatan yang paling efektif tetapi tidak tersedia secara luas karena efek teratogenik. Saat ini obat yang paling umum digunakan adalah kortikosteroid dosis tinggi, namun obat ini mengakibatkan komplikasi berat dan kematian pada penggunaan jangka panjang.¹ Dengan berbagai pertimbangan dalam pemilihan pengobatan ENL saat ini, beberapa obat telah dicetuskan sebagai terapi alternatif ENL, dengan atau tanpa kortikosteroid untuk mencegah efek samping dan meningkatkan efektivitas obat terhadap ENL, seperti metotreksat dan metformin dengan profil keamanan yang baik untuk mengelola peradangan pada ENL.^{5,11,12}

Tinjauan ini akan menjelaskan mekanisme kerja, cara penggunaan, dan keunggulan metotreksat serta metformin sebagai

terapi alternatif yang dapat diberikan pada kasus ENL berulang.

ISI

Definisi dan Klasifikasi Kusta & Reaksi Kusta

Morbus Hansen atau disebut juga penyakit kusta (lepra) disebabkan oleh *M. leprae* (basil tahan asam). Penyakit ini terutama menyerang kulit dan sistem saraf tepi, bersifat kronis, dan berdampak disabilitas atau kecacatan. *M. leprae* menyerang sel schwann sehingga menginduksi demielinisasi dan hilangnya konduksi aksonal.^{2,8,13}

Ridley-Jopling mengklasifikasikan kusta berdasarkan respon imun pasien menjadi indeterminate (I), tuberkuloid (TT), borderline-tuberkuloid (BT), boderline-borderline (BB), borderline-lepromatosa (BL) dan lepromatosa (LL). Selain itu, terdapat klasifikasi lain oleh WHO berdasarkan jumlah lesi kulit dan persarafan yang terganggu, yaitu pausibasiler (PB) atau multibasiler (MB) yang dibuat untuk memfasilitasi regimen pengobatan.²

Tabel 1. Klasifikasi kusta berdasarkan kriteria Ridley&Jopling dan WHO.²

RIDLEY & JOPLING	Imunitas Seluler			Imunitas Humoral		
	I	TT	BT	BB	BL	LL
WHO	PAUSIBASILER			MULTIBASILER		
	<5 Lesi Kulit			>5 Lesi Kulit		
	BTA -			BTA +		

Dalam perjalanan penyakit kusta yang kronis akan terjadi reaksi inflamasi yang berasal dari reaksi hipersensitivitas akut maupun kronis sebagai respon terhadap antigen *M. leprae*. Episode ini disebut reaksi kusta dan dapat terjadi dalam perjalanan penyakit yang teratur bahkan tanpa intervensi pengobatan. Reaksi kusta merupakan penyebab utama kerusakan neurologis permanen yang menyebabkan komplikasi serius berupa kecacatan.² Reaksi kusta digolongkan menjadi reaksi tipe I (reaksi reversal/reaksi *upgrading*) dan reaksi tipe II (*eritema nodosum leprosum*/ENL).¹⁵ Reaksi tipe I terlihat secara khas pada kusta borderline, sedangkan reaksi tipe II timbul pada kusta tipe lepromatosa atau borderline lepromatosa.³

Eritema Nodosum Leprosum

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) merupakan reaksi kusta tipe II yang paling sering terjadi.³ ENL adalah vaskulitis agresi dengan deposisi kompleks imun yang mempengaruhi berbagai organ tubuh, dan mengakibatkan neuritis, *panniculitis*, glomerulonefritis, artralgia, epididimitis, orkitis, peradangan pada mata, osteitis dan limfadenitis dengan gejala sistemik seperti demam, edema, dan malaise.¹⁴ Dalam kasus yang berat dapat terjadi ulserasi pada lesi. Pada pemeriksaan histologi ENL terlihat edema dan campuran infiltrat inflamasi di dermis dan subkutis, terutama neutrofil dan eosinofil, limfosit, agregasi makrofag yang berbusa, sel plasma, dan sel mast. Dapat ditemukan vaskulitis dan campuran *panniculitis* lobular dan septal. Ditemukan basil dalam jumlah besar dengan

gambaran granular. Limfosit dominan yang terdapat dalam ENL adalah sel *T-helper*, sedangkan sel T-supresor mendominasi pada kusta lepromatosa.^{9,14}

Mekanisme ENL sampai saat ini belum diketahui secara pasti namun diyakini sebagai respon inflamasi sistemik terhadap deposisi kompleks imun ekstrasvaskular.⁵ ENL bersifat kronis, dapat timbul bertahun-tahun setelah pengobatan kusta selesai, dan membutuhkan pengobatan selama beberapa tahun.^{4,5} Manandhar dkk. mengidentifikasi lima faktor risiko untuk episode ENL berulang, yaitu sub tipe LL, apusan kulit >4+, lebih dari lima saraf yang membesar, adanya nodul kulit atau infiltrasi, kehamilan dan laktasi.³

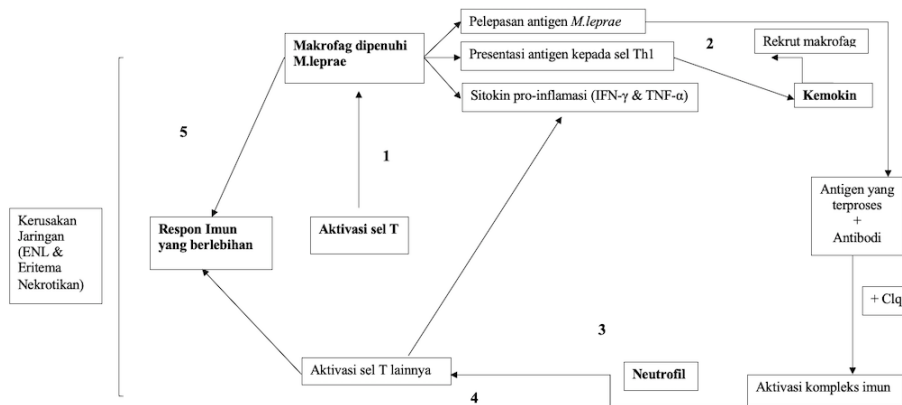
Terdapat tiga pola klinis ENL, yaitu episode akut, rekuren, dan kronik. Episode akut adalah episode tunggal ENL yang terjadi kurang dari 24 minggu. ENL rekuren adalah episode ENL kedua atau lebih yang timbul ≥ 28 hari setelah pengobatan ENL dihentikan. ENL kronik adalah episode yang terjadi selama lebih dari 24 minggu dan pasien memerlukan pengobatan ENL secara terus menerus atau saat periode bebas pengobatan sampai 27 hari.⁴

Patogenesis ENL diduga berkaitan dengan deposisi kompleks imun. Kuman *M.leprae* yang masuk ke dalam tubuh akan ditangkap oleh makrofag. Kompleks imun terjadi karena peningkatan pembentukan antibodi oleh sel B dan peningkatan antigen mikobakteri melalui fragmentasi basil *M. leprae*. Limfosit T adalah bagian dari respon imun adaptif yang membantu menghilangkan bakteri, virus, infeksi

parasit atau sel ganas. Ditemukan peningkatan sel T CD 4+, penurunan CD 8+, dan peningkatan rasio CD4+/CD8+ pada pasien ENL. Sitokin TNF- α dan IFN- γ ditemukan meningkat pada pasien dan menunjukkan peran inflamasi pada ENL. TNF- α terbentuk akibat dari stimulasi sel dengan *M. Leprae* dan komponennya. Kemokin seperti IL-8 menyebabkan kompleks imun tersimpan dalam kulit.¹⁶ Aktivasi neutrofil pada ENL menyebabkan terjadinya peningkatan

ekspresi E-selektin dan IL-1 β yang mengarah pada pelekatan neutrofil ke sel endotel.⁸ Neutrofil berkontribusi pada sebagian besar produksi TNF yang berkaitan dengan kerusakan jaringan pada kusta. Beberapa penelitian juga telah menunjukkan adanya peningkatan kadar TNF- α , IL-6, IL-12 dan IL-17 pada kulit dan darah.⁴ Mekanisme kompleks imun pada pasien ENL telah dibuktikan melalui pemeriksaan *imunoassay* dengan Clq.¹⁶

Gambar 1. Patogenesis ENL.³



Keterangan :

1. Aktivasi sel T dan makrofag
2. Produksi kemokin
3. Antigen + antibodi membentuk kompleks imun
4. Amplifikasi respon imun
5. Sitokin pro-inflamasi dilepaskan dari limfosit T, makrofag dan pembentukan kompleks imun menyebabkan kerusakan jaringan

Pengobatan ENL yang Diberikan Saat Ini

Pada kasus ENL sedang hingga berat pilihan pengobatan utama adalah kortikosteroid, dengan yang paling umum digunakan adalah prednisolon oral. Dosis bergantung pada tingkat keparahan penyakit, dapat diberikan 15-30 mg per hari atau lebih. Semakin berat reaksi yang

terjadi maka semakin tinggi dosis yang diberikan.¹⁵ Sebagian besar pasien memerlukan pengobatan prednisolon jangka panjang karena evolusi reaksi kusta. Ketika terjadi ketergantungan pada steroid atau komplikasi dari penggunaannya, klofazimin dapat diberikan. Klofazimin adalah zat aktif yang bekerja sebagai

anti-inflamasi dan antimikroba. Obat ini tidak boleh diberikan lebih dari 12 bulan. Selain steroid, talidomid juga terbukti efektif sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan steroid pada pengobatan ENL sedang hingga berat. Obat ini memiliki onset kerja yang sama cepatnya dengan steroid. Talidomid mengurangi kebutuhan prednisolon pada pasien dengan ENL kronik. Pengobatan dengan talidomid dan prednisolon oral merupakan obat yang sampai saat ini efektif dalam pengelolaan ENL karena kedua obat ini bekerja dengan menghambat pelepasan TNF- α .^{11,12} Namun, pengobatan jangka panjang dengan kortikosteroid dosis tinggi berhubungan dengan efek samping berat seperti hiperglikemia, diabetes, osteoporosis, hipertensi, katarak dan immunosupresi. Talidomid sebagai terapi alternatif steroid juga kerap tidak tersedia karena peraturan yang membatasi penggunaannya akibat dari efek teratogenik.⁵

Pengobatan ENL Berulang dengan Metotreksat

Metotreksat memberikan berbagai keuntungan untuk pasien ENL. Berdasarkan pengalaman, profil keamanan, pengaturan dosis yang mudah, dan biaya yang rendah metotreksat menjadi salah satu alternatif pengobatan ENL yang dapat diberikan sebagai monoterapi maupun obat tambahan yang dikombinasikan dengan kortikosteroid.⁵ Metotreksat merupakan analog asam folat yang memiliki sifat anti-proliferasi yang dimediasi via inhibisi jalur folat dependen (anti-neoplasia), immunosupresif, dan memiliki efek anti-inflamasi yang berasal dari peningkatan

regulasi adenosin melalui peningkatan kadar *AICAR*.⁷

Metotreksat dalam dosis rendah memiliki efek anti inflamasi. Pada jalur anti-inflamasi terdapat nukleosida purin yang dikenal sebagai adenosin, yang memiliki kapasitas untuk melawan proses inflamasi. Molekul metotreksat dan poliglutamat memiliki kemampuan untuk menghambat enzim yang bergantung pada folat (terlibat dalam sintesis nukleotida purin) yang disebut *5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR)* transformilase. Pada saat *AICAR* transformilase tidak berfungsi terjadi peningkatan kadar *AICAR* dalam sel yang menyebabkan terjadinya inhibisi adenosin deaminase sehingga terjadi peningkatan pada adenosin di ekstraseluler. Adenosin merupakan nukleosida purin yang dianggap sebagai senyawa anti-inflamasi endogen. Dengan mengikat reseptor permukaan sel tertentu, adenosin terbukti memiliki efek anti-inflamasi yang kuat pada sejumlah sel target yang berbeda. Efek anti-inflamasi merupakan hasil interaksi adenosin dengan reseptor adenosin pada permukaan sel, mekanisme yang menghambat kemotaksis leukosit, inflamasi oksidatif pada neutrofil/monosit dan sintesis sitokin dari monosit/makrofag (TNF- α , IL-6, -8, -10 dan 12). Steroid juga terbukti memiliki efek anti-inflamasi dengan mekanisme yang sebagian besar sama. Kombinasi terapi metotreksat dan steroid diharapkan memberikan hasil yang lebih baik. Beberapa penelitian telah menunjukkan efektivitas pengobatan metotreksat pada pasien dengan ENL.^{5,6,7}

Penelitian yang dilakukan oleh Hasan, dkk (2020) menguji 19 pasien ENL berusia 18-65 tahun yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien dibagi menjadi dua kelompok, kelompok pertama diberikan 3x 2,5 mg metotreksat setiap minggu selama enam bulan dan prednisolon 40 mg/hari dengan penurunan dosis perlahan selama tiga bulan dan kelompok kedua diberikan monoterapi prednisolon (40 mg/hari dengan penurunan dosis perlahan selama 6 bulan). Kedua kelompok akan dilakukan observasi terhadap ENL rekuren dengan penilaian *RSAS (Reaction Severity Assessment Score)*. Hasil dari penelitian ini adalah satu pasien dari kelompok pertama dan dua pasien dari kelompok kedua mengalami ENL rekuren. Ketiga pasien diobservasi dan ditambahkan dosis prednisolon sesuai protokol *WHO* dan didapatkan hasil kelompok pertama tidak mengalami episode ENL berulang, namun kelompok kedua mengalami episode rekuren dan eksaserbasi ENL. Selain itu, pada pasien dengan monoterapi prednisolon efek samping steroid lebih terlihat jelas. Terdapat tiga kasus hipertensi dan satu kasus diabetes pada kelompok dengan monoterapi prednisolon. Kesimpulan dari penelitian ini adalah metotreksat dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk mencegah rekurensi ENL terutama jika terdapat kontraindikasi penggunaan steroid jangka panjang. Metotreksat juga dapat diberikan untuk meminimalisir toksisitas steroid.⁶

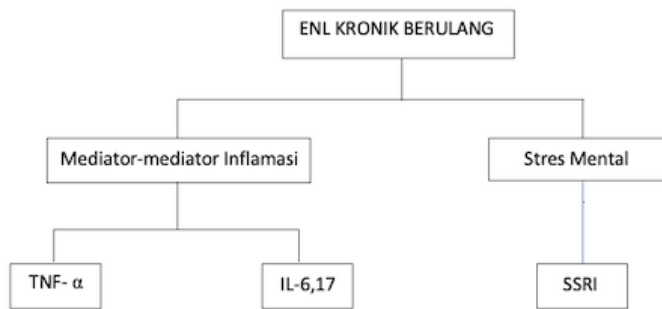
Penelitian yang dilakukan oleh Nagar, dkk (2015) menguji penggunaan metotreksat pada kasus ENL dengan resistensi prednisolon. Pasien yang tidak responsif dengan prednisolon

diberikan talidomid. Talidomid terbukti dapat mengobati ENL namun tidak dapat mencegah remisi. Maka dari itu, pasien diberikan metotreksat dengan dosis 15 mg/minggu dosis terbagi tiga dengan jarak 12 jam, dengan pengobatan selama 6 bulan. Hasil yang didapatkan adalah metotreksat terbukti efektif, namun pemberian metotreksat tidak efektif dalam kasus non-responsif terhadap talidomid.¹⁰

Pengobatan ENL Berulang dengan Metformin

Dalam pengobatan ENL kronik berulang, target terapi ditujukan kepada mediator-mediator inflamasi dan mencegah terjadinya stres mental. Episode inflamasi ENL pada pasien kusta menunjukkan peningkatan kadar serum TNF- α yang tinggi. TNF- α merupakan mediator penting dalam proses inflamasi dan menyebabkan kerusakan jaringan selama reaksi berlangsung. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ketika distimulasi secara *in vitro* akan terjadi pelepasan TNF- α dalam jumlah besar. Peningkatan ekspresi mRNA TNF- α dan protein TNF- α telah terdeteksi pada lesi ENL. TNF- α memiliki efek biologis yang berbeda baik dalam inisiasi maupun amplifikasi kerusakan jaringan pada reaksi kusta dan juga dikaitkan dengan mediasi kerusakan saraf pada kusta neuritis. ENL dianggap sebagai penyakit yang dimediasi kompleks imun atau reaksi hipersensitivitas tipe III.^{11,12}

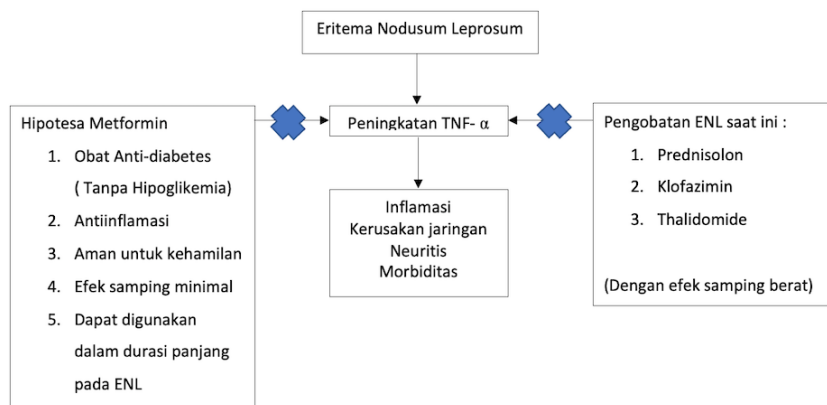
Gambar 2. Target terapi pada pasien ENL.^{11,12}



Metformin merupakan obat oral golongan biguanid, diberikan kepada pasien diabetes melitus tipe II dan sindrom polikistik ovarium. Dosis metformin berkisar dari 250 mg sampai 2500 mg per hari dalam dosis terbagi. Dengan dosis yang sesuai, metformin dapat diberikan dalam jangka panjang dengan efek samping minimal. Metformin berpotensi untuk mengobati

gangguan yang berhubungan dengan inflamasi, sehingga dapat digunakan untuk mengendalikan peradangan pada ENL. Dalam penelitian secara in vivo, metformin menunjukkan efek anti-inflamasi dengan menghambat TNF- α . Dalam penelitian in vitro, metformin menunjukkan peran inhibisi TNF- α jika diberikan secara monoterapi maupun kombinasi.^{11,12}

Gambar 3. Skema Hipotesis Penggunaan Metformin pada ENL.^{11,12}



Keuntungan menggunakan metformin dibandingkan obat yang tersedia saat ini adalah profil keamanannya, tersedia di pasaran selama beberapa dekade, dapat diberikan dengan aman pada wanita hamil, pilihan dosis yang luas dan

tidak banyak pemeriksaan lanjutan spesifik. Selain itu, metformin dapat digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan steroid dosis rendah atau pada pasien ENL dengan riwayat diabetes melitus. Penggunaan metformin

pada ENL dapat mengurangi peradangan dan mencapai fase perbaikan dengan cepat tanpa efek samping yang signifikan.^{11,12}

Dibandingkan dengan prednisolon dan talidomid, metformin memberikan efek samping minimal berupa intoleransi lambung seperti sakit perut, perut kembung, dan diare. Efek akan berkurang jika dosis diturunkan atau diberikan bersama dengan makanan. Terdapat bukti

penurunan penyerapan vitamin B12 sebesar 10-13%, namun tidak berkaitan dengan kejadian anemia megaloblastik. Efek samping lain seperti vaskulitis leukositoklastik, pneumonitis alergi, hiperbilirubinemia, dan anemia hemolitik sangat jarang terjadi. Hipoglikemia jarang terjadi dengan pemberian monoterapi untuk penderita diabetes melitus.^{11,12}

Tabel 2. Perbandingan Prednisolon, Talidomid, dan Metformin.^{11,12}

	Prednisolon	Talidomid	Metformin
Mekanisme Kerja	Penghambat TNF- α dan sitokin lainnya		
Dosis	1mg/kg atau 40-60mg/hari	300 mg/hari	250-2500 mg/hari
Waktu Paruh	2-3 jam	5-7.5 jam	4-8.5 jam
Potensi Efek Samping yang Serius (Pengobatan Jangka Panjang)	<ul style="list-style-type: none"> • Katarak • Retensi urin • Diabetes • Osteoporosis • Gangguan penyembuhan • Penyakit kejiwaan 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropati perifer • Tromboemboli vena • Karsinogenik • Teratogenik 	Asidosis laktat (pasien dengan gangguan ginjal)
Kontraindikasi	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipertensi • Penyakit lambung / esofagus 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hipertensi • Penyakit lambung / esofagus • Kehamilan • Kelompok usia subur 	Gagal ginjal
Evaluasi Lanjutan	<ul style="list-style-type: none"> • Pemeriksaan oftalmologi • Evaluasi osteoporosis • Pemantauan diabetes • Kontrol tekanan darah. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluasi neuropati perifer • Ginekologi untuk kelompok usia subur • Kontrol pasien wanita. 	Pemeriksaan darah rutin

SIMPULAN

Dengan berbagai efek samping berat yang ditimbulkan pada penggunaan kortikosteroid jangka panjang dan keterbatasan penggunaan

talidomid, metotreksat dan metformin memberikan berbagai keuntungan dalam pengobatan ENL berulang. Metotreksat telah terbukti dapat mencegah ENL berulang dengan

efek samping minimal. Metformin juga dapat diberikan sebagai agen anti-inflamasi pada kasus ENL berulang, namun penelitian mengenai efektivitas penggunaan metformin masih sedikit dan perlu pengembangan lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Walker SL, Sales AM, Butlin CR, Shah M, Maghanoy A, Lambert SM, et al. (2017) A leprosy clinical severity scale for erythema nodosum leprosum: An international, multicentre validation study of the ENLIST ENL Severity Scale. *PLoS Negl Trop Dis* 11(7): e0005716.
2. Costa, P. do, Fraga, L. R., Kowalski, T. W., Daxbacher, E. L., Schuler-Faccini, L., & Vianna, F. S. (2018). Erythema nodosum leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. *Acta Tropica*, 183, 134-141.
3. Bhat, R. M., & Vaidya, T. P. (2020). What is new in the pathogenesis and management of erythema nodosum leprosum. *Indian Dermatology Online Journal*, 11(4).
4. de Barros, B., Lambert, S. M., Shah, M., Pai, V. V., Darlong, J., Rozario, B. J., Alinda, M. D., Sales, A. M., Doni, S., Hagge, D. A., Shrestha, D., Listiawan, M. Y., Yitaye, A. M., Nery, J. A., Neupane, K. D., Dias, V. L., Butlin, C. R., Nicholls, P. G., Lockwood, D., & Walker, S. L. (2020). Methotrexate and prednisolone study in erythema nodosum leprosum (maps in ENL) protocol: A double-blind randomised clinical trial. *BMJ Open*, 10(11).
5. Perez-Molina, J. A., Arce-Garcia, O., Chamorro-Tojeiro, S., Norman, F., Monge-Maillo, B., Comeche, B., & Lopez-Velez, R. (2020). Use of methotrexate for leprosy reactions. experience of a referral center and systematic review of the literature. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 37, 101670.
6. Hasan, Z., Mowla, M. R., Angkur, D. M., & Khan, M. I. (2020). Efficacy and safety of prednisolone monotherapy versus prednisolone plus methotrexate in erythema nodosum leprosum (type 2 lepra reaction). *International Journal of Dermatology and Venereology*, 3(4), 205–210.
7. Nedelcu, R. I., Balaban, M., Turcu, G., Brinzea, A., Ion, D., Antohe, M., Hodoroagea, A., Calinescu, A., Badarau, A., Popp, C., Cioplea, M., Nichita, L., Popescu, S., Diaconu, C., Bleotu, C., Pirici, D., Popescu, R., Popescu, C., & Zurac, S. (2019). Efficacy of methotrexate as anti-inflammatory and anti-proliferative drug in dermatology: Three case reports. *Experimental and Therapeutic Medicine*.
8. Bhat, R. M., & Prakash, C. (2012). Leprosy: An overview of pathophysiology. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2012, 1–6.
9. Schmitz, V., Tavares, I. F., Pignataro, P., Machado, A. de, Pacheco, F. dos, dos Santos, J. B., da Silva, C. O., & Sarno, E. N. (2019).

- Neutrophils in leprosy. *Frontiers in Immunology*, 10.
10. Nagar R, Khare S, Sengar SS. Effectiveness of Methotrexate in prednisolone and thalidomide resistant cases of Type 2 lepra reaction:report on three cases. *Lepr Rev* (2015); 86: 379– 382.
 11. Thangaraju, P., Varthya, S. B., & Venkatesan, S. (2020). Target/therapies for chronic recurrent erythema nodosum leprosum. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(3), 222.
 12. Thangaraju, P., Selvam, T., Ali, S. (2016). Metformin, Un Medicamento Antidibético Como Agente Terapéutico En El Tratamiento Del Eritema Nodoso Leproso Crónico De Moderado A Severo. *Fontilles, Rev.Leprol*, 30(5): 479-490.
 13. Maymone, M. B. C., Laughter, M., Venkatesh, S., Dacso, M. M., Rao, P. N., Stryjewska, B. M., Hugh, J., Dellavalle, R. P., & Dunnick, C. A. (2020). Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(1), 1–14.
 14. Kang, S., Amagai, M., Bruckner, A.L. Fitzpatrick's Dermatology. 9e. Europe: McGraw-Hill Education; 2018.
 15. Djuanda, S., Sri A. S. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin edisi 7. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2021.
 16. Polycarpou, A., Walker, S. L., & Lockwood, D. N. (2017). A systematic review of immunological studies of erythema nodosum leprosum. *Frontiers in Immunology*, 8.