

**TERAPI TALIDOMID PADA ERITEMA NODOSUM LEPROSUM YANG
GAGAL TERAPI STEROID DITINJAU DARI SEGI KEDOKTERAN
DAN ISLAM**

Zey Firdaus



Disusun Oleh :

NURSETYANINGSIH

110.2003.212

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai gelar Dokter Muslim**

Pada

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI
J A K A R T A
M E I 2009**



ABSTRAK

Eritema nodosum leprosum (ENL) adalah suatu kondisi inflamasi akut pada pasien lepra yang merupakan manifestasi klinis dari terbentuknya kompleks imun, terutama mengenai pasien lepra (LL) meskipun dapat juga terjadi pada tipe borderline lepromatosa (BL) yang ditandai munculnya gejala nodul eritematoso, bentuk seperti kubah dengan tepi tidak tegas, mengkilat dan nyeri. Dapat juga berbentuk plak, dan jarang bentuk vesikular, pustular atau lesi nekrotik di wajah dan ekstremitas bagian ekstensor. WHO merekomendasikan pengobatan ENL adalah analgesik dan kortikosteroid. Pada penderita yang tidak merespon dengan terapi steroid atau dimana resiko toksik dengan kortikosteroid, penggunaan talidomid merupakan terapi utama termasuk pada ENL rekuren.

Tujuan penulisan skripsi ini secara umum adalah untuk mengetahui informasi tentang terapi talidomid pada ENL yang gagal terapi steroid. Secara khusus skripsi ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana mekanisme talidomid dan mekanismenya pada ENL, dan mengetahui pandangan Islam tentang penggunaan talidomid pada ENL yang gagal terapi steroid.

Mekanisme talidomid sebagai *first-line therapy* untuk ENL mengurangi fagositosis sehingga memiliki mekanisme imunomodulator dari penghambatan faktor TNF- α , interleukin 12, dan dari peningkatan interleukin 2,4,5, serta penyembunyian antibodi IgM dan proliferasi limfosit T. Selain itu, mekanisme talidomid yaitu dengan penghambatan angiogenik dari unsur-unsur prostaglandin E2, histamine, serotonin, dan asetilkolin.

Efek samping talidomid berupa mengantuk dan edema perifer ringan, serta trombositopenia dan eosinofilia dapat juga terjadi, namun hal tersebut segera membaik dengan penghentian terapi. Neuropati perifer juga dapat terjadi pada sebagian kecil pasien reaksi lepra.

Pandangan Islam tentang terapi talidomid pada eritema nodosum boleh saja dijadikan pengobatan jika dalam kondisi tersebut penggunaan talidomid tidak menyebabkan gangguan (efek samping) yang lebih berat dari pada penggunaan obat lain seperti kortikosteroid.

Dengan adanya skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi penderita kusta agar mematuhi anjuran yang diberikan dokter berkaitan dengan penanganan penyakitnya. Untuk kalangan medis di Indonesia mungkin dapat mulai untuk menerapkan prinsip-prinsip penanganan reaksi ENL dengan talidomid sesuai indikasi pemberian obat. Bagi ulama dalam menyampaikan da'wahnya agar setiap muslim berobat kepada yang ahli dan dengan yang halal sebagaimana yang telah ditetapkan dalam Al Qur'an dan hadits.

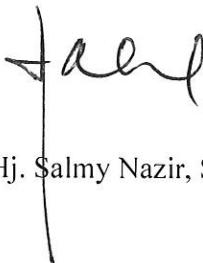
PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setujui untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji
Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI

Jakarta, Mei 2009

Komisi Penguji,

Ketua,



(Dr. Hj. Salmy Nazir, SpPA)

Pembimbing Medik



(Dr. Citra Cahyarini, SpKK)

Pembimbing Agama



(Drs. M. Arsyad, MA)

KATA PENGANTAR



Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkah dan karunia-Nya sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **"TERAPI TALIDOMID PADA ERITEMA NODOSUM LEPROSUM (ENL) YANG GAGAL TERAPI STEROID"**.

Adapun skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Muslim Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. Terwujudnya skripsi ini adalah berkat bantuan dan dorongan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. Riyani Wikaningrum, DMM, M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.
2. Dr. Hj. Linda Armelia, SpPD, selaku Pembantu Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.
3. DR. Hj. Salmy Nazir, SpPA, selaku ketua komisi penguji.
4. Dr. Hj. Citra Cahyarini, SpKK, yang cantik selaku Pembimbing Medik yang telah berkenan meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Drs. M.Arasyad, MA, Selaku Pembimbing Agama Islam yang telah memberikan saran, pengarahan, serta bantuan dalam penyusunan skripsi ini.
6. Kepala dan Staff Perpustakaan Universitas Yarsi Jakarta, yang telah membantu saya dalam mencari buku sebagai referensi dalam menyelesaikan skripsi Agama

7. Orang tuaku tercinta atas doa untuk kelancaran pendidikan selama ini, untuk kasih sayang yang berlimpah dan dukungan setiap saat. Semoga Allah SWT selalu mencerahkan rahmat dan hidayahNya kepada ibu dan bapak.
8. Teman-temanku, dan semua yang tidak mungkin disebutkan satu persatu yang selalu memberikan bantuan, dukungan dan semangat dalam pembuatan skripsi ini juga selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi masih banyak terdapat kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun dapat lebih memperbaiki skripsi ini.

Harapan penulis, mudah-mudahan skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang membacanya, khususnya bagi Civitas Akademika Universitas YARSI. Akhir kata penulis mengucapkan *Alhamdulillah*, semoga Allah SWT selalu meridhai kita semua, Amien.

Jakarta, Mei 2009

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
ABSTRAK	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Permasalahan	2
1.3. Tujuan	3
1.4. Manfaat.	3
BAB II TERAPI TALIDOMID PADA ERITEMA NODOSUM LEPROSUM YANG GAGAL TERAPI STEROID	
2.1 Penyakit Kusta.....	4
2.1.1. Definisi.....	4
2.1.2. Etiologi.....	5
2.1.3. Patogenesis.....	5
2.1.4. Manifestasi Klinis.....	6
2.2 Penatalaksanaan Penyakit Kusta.....	9
2.2.1. Era Sulfon atau Monoterapi.....	9
2.2.2. Era MDT	10
2.3. Reaksi Kusta.....	12
2.3.1. Eritema Nodosum Leprosum.....	13
2.3.2. Reaksi Reversal.....	16
2.4. Penggunaan Talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum.....	16
BAB III TERAPI TALIDOMID PADA ERITEMA NODOSUM LEPROSUM DITINJAU DARI AGAMA ISLAM	
3.1. Pandangan Islam Tentang Penyakit Kusta.....	24
3.2. Pandangan Islam tentang Talidomid.....	27
3.3. Kewajiban Berobat pada Penderita Kusta yang Mengalami	30

Eritema Nodosum Leprosum.....	
3.4. Terapi Talidomid pada Eritema Nodosum.....	38
BAB IV KAITAN PANDANGAN ANTARA ILMU KEDOK- TERAN DAN ISLAM MENGENAI TERAPI TALIDOMID PADA ERITEMA NODOSUM LEPROSUM YANG GAGAL TERAPI STEROID	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan.....	41
5.2 Saran	42

DAFTAR PUSTAKA

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Eritema nodosum leprosum (ENL) adalah suatu kondisi inflamasi akut pada pasien lepra yang merupakan manifestasi klinis dari terbentuknya kompleks imun, terutama mengenai pasien lepra (LL) meskipun dapat juga terjadi pada tipe borderline lepromatosa (BL). ENL merupakan reaksi hipersensitivitas tipe III menurut Coomb dan Gell. Antigen berasal dari produk kuman yang telah mati dan bereaksi dengan antibodi membentuk kompleks Ag-Ab. Kompleks Ag-Ab ini akan mengaktifasi komplemen sehingga terjadi ENL (Djatiningrum dkk, 2001).

Eritema nodosum leprosum ditandai oleh munculnya nodul eritematoso, bentuk seperti kubah dengan tepi tidak tegas, mengkilat dan nyeri. Dapat juga berbentuk plak, dan jarang bentuk vesikular, pustular atau lesi nekrotik. Lesi terutama di wajah dan ekstremitas bagian ekstensor. Gejala lain seperti demam, malaise, iritis, epistaksis, nyeri otot dan tulang, nyeri sendi, nyeri saraf, limfadenitis, epididimo-orkitis, dan proteinuria. Reaksi dapat berlangsung sebelum, selama atau setelah pengobatan. Dua puluh persen terjadi pada lepra tanpa terapi dan dengan terapi kejadian ENL meningkat menjadi 50%. Perjalanan ENL kronis atau sering kambuh sehingga memerlukan terapi terus-menerus (J Med Nus, 2005).

Pengobatan ENL adalah analgesik dan kortikosteroid. WHO merekomendasikan penggunaan prednisolon tidak melebihi dosis 1 mg/kgbb/hari selama 12 minggu. Prednisolon adalah kortikosteroid yang biasa digunakan untuk terapi ENL, dosis awal 40-60 mg per hari, diberikan sebagai dosis tunggal pagi hari. Kadang-kadang penderita membutuhkan lebih dari 120 mg prednisolon per hari

selama 2 atau 3 hari setelah itu dosis dapat diturunkan (J Med Nus, 2005).

Talidomid sangat efektif untuk mengontrol ENL dengan dosis 2 x 200 mg per hari atau 4 x 100 mg per hari, merupakan terapi utama untuk ENL rekuren, dan merupakan *steroid-sparing drug*. Mekanisme kerja talidomid pada ENL belum banyak diketahui, diduga melalui penurunan rasio sel *T-helper* dan *T-suppressor* yang pada pasien ENL mengalami peningkatan. Talidomid dapat menimbulkan kelainan teratogenik berupa fokomelia, dapat menyebabkan cacat lahir yang sangat parah. Efek samping talidomid berupa mengantuk dan edem perifer ringan serta *trombositopenia* dan *eosinofilia* yang membaik dengan penghentian terapi. Neuropati perifer terjadi pada 1% pasien reaksi lepra. Sedangkan Salafia peda tahun 1988 melaporkan timbulnya dermatitis eksfoliativa pada pasien ENL yang diterapi dengan talidomid (Djatiningrum dkk, 2001).

Islam mewajibkan umatnya untuk terus menimba ilmu dengan landasan iman dan taqwa. Berdasarkan hal tersebut diatas penulis tertarik untuk mengulas lebih jauh tentang terapi talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum yang gagal terapi steroid.

1.2. Permasalahan

1. Bagaimana mekanisme talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum ?
2. Bagaimana efek samping terapi talidomid ?
3. Bagaimana pandangan Islam tentang terapi talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum yang gagal terapi steroid ?

1.3. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mengetahui informasi tentang terapi talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum yang gagal terapi steroid.

2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui bagaimana mekanisme talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum ?
2. Mengetahui bagaimana efek samping terapi talidomid ?
3. Mengetahui pandangan Islam tentang terapi talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum yang gagal terapi steroid ?

1.4 Manfaat

1. Bagi Mahasiswa/i

- a. Menambah pengetahuan yang berkaitan dengan terapi talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum yang gagal terapi steroid.
- b. Menambah pengetahuan tentang bagaimana cara penulisan skripsi yang baik dan benar.

2. Bagi Universitas YARSI

Menambah sumber pengetahuan dalam kepustakaan Universitas YARSI tentang terapi talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum yang gagal terapi steroid.

3. Bagi Masyarakat

Dengan pembuatan skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi masyarakat, khususnya penderita yang mengalami ENL dapat mengetahui penyebab dan pencegahan yang tepat.

BAB II

TERAPI TALIDOMID PADA ERITEMA NODOSUM LEPROSUM (ENL) YANG GAGAL TERAPI STEROID

2.1. Penyakit Kusta

2.1.1 Definisi

Kusta adalah penyakit infeksi yang kronik, yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium leprae* yang obligat intraseluler (Kosasih, Dailli, Wisnu, Linuwih, 1999), yang pertama kali menyerang susunan saraf tepi, selanjutnya dapat menyerang kulit, mukosa (mulut), saluran nafas bagian atas, sistem retikuloendotelial, mata, otot, tulang dan testis (Amiruddin, 2000).

Penyakit lepra atau kusta adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*, suatu jenis hasil yang pertama kali ditemukan oleh Armauer Hansen di Bergen, Norwegia pada tahun 1873. Oleh sebab itu penyakit ini disebut juga penyakit Hansen atau Morbus Hansen.

Gejala pertama penyakit ini berupa bercak putih pada kulit atau makula putih, yang hilang atau anestesi. Tanpa pengobatan penyakit akan berlanjut perlahan-lahan secara progresif hingga menimbulkan cacat pada tangan, kaki, mata, hidung atau muka pada umumnya (Kamal, 1984).

Tanda-tanda penyakit lepra dapat berupa kelainan kulit yang sangat sederhana berupa makula putih satu atau dua buah, biasanya ditangan, muka, atau kaki yang lebih lanjut dapat berupa bercak merah, tonjolan-tonjolan sampai dengan borok kecil atau besar. Namun kerusakan yang berat akan terjadi pada susunan saraf tepi, yang gejalanya mula-mula dirasakan seperti baal, kesemutan sampai pada gangguan daerah tubuh, muka singa (*facies leonina*). Bentuk lain yang sering kita lihat pada

penderita adalah adanya jari-jari tangan yang putus disertai kontraktur pada tangan dan kaki (Uddin, 1984).

2.1.2. Etiologi

Kuman penyebabnya adalah *Mycobacterium leprae* yang ditemukan oleh G.A. Hansen pada tahun 1874 di Norwegia, yang sampai sekarang belum juga dapat dibiakkan dalam media artifisial *M. leprae* berbentuk basil dengan ukuran 3-8 μm x 0,5 urn, tahan asam dan alkohol, serta gram positif (Kosasih dkk, 1999).

Secara mikrobiologik, *M. Leprae* berbentuk pleomorf lurus, batang panjang sisi paralel dengan kedua ujung bulat, ukuran 0,3-0,5 x 1-8 mikron. Basil ini berbentuk batang gram positif, tidak bergerak dan tidak berspora, dapat tersebar atau dalam berbagai ukuran bentuk kelompok, termasuk massa irreguler besar yang disebut sebagai globi. Dengan mikroskop elektron, tampak *M. leprae* mempunyai dinding yang terdiri dari 2 lapisan, yaitu lapisan peptidoglikan padat pada bagian dalam dan lapisan transparan lipopolisakarida dan komplek protein lippolisakarida pada bagian luar dinding poli sakarida ini adalah : suatu arabino galaktan yang diesterifikasi oleh asam mikolik dengan ketebalan 20 μm . Tampaknya peptidoglikan ini mempunyai sifat spesifik pada *M. leprae* yaitu adanya asam amino glisin, sedangkan pada bakteri lain mengandung alanin.

2.1.3. Patogenesis

Mycobacterium leprae berpredileksi di daerah-daerah yang relatif lebih dingin. Sebenarnya *M. leprae* mempunyai patogenitas dan daya invasif yang rendah, sebab penderita yang mengandung kuman jauh lebih banyak belum tentu memberikan gejala yang lebih berat, bahkan dapat sebaliknya. Ketidakseimbangan

antara derajat infeksi dengan derajat penyakit tidak lain disebabkan oleh respon imun yang berbeda yang menggugah timbulnya reaksi granuloma setempat atau menyeluruh yang dapat sembuh sendiri atau progresif, oleh karena itu penyakit kusta dapat disebut sebagai penyakit imunologik. Gejala-gejala klinisnya lebih sebanding dengan tingkat reaksi seluler dari pada intensitas infeksinya (Kosasih dkk, 1999).

2.1.4. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinik penyakit kusta biasanya menunjukkan gambaran yang jelas pada stadium yang lanjut dan diagnosis cukup ditegakkan dengan pemeriksaan fisik saja. Penderita kusta adalah seseorang yang menunjukkan gejala klinik kusta dengan atau tanpa pemeriksaan bakteriologik dan memerlukan pengobatan. Gejala dan keluhan penyakit bergantung pada;

1. Multiplikasi dan diseminasi kuman *M. leprae*.
2. Respons imun penderita terhadap kuman *M. leprae*.
3. Komplikasi yang diakibatkan oleh kerusakan saraf perifer

Ada tiga tanda kardinal. Kalau salah satunya ada, tanda tersebut sudah cukup untuk menetapkan diagnosis penyakit kusta, yakni;

1. Lesi kulit yang anestesi
2. Penebalan saraf perifer
3. Ditemukannya *M. leprae* (bakteriologis positif)

Adapun klasifikasi yang banyak dipakai pada bidang penelitian adalah klasifikasi menurut Ridley dan Jopling yang mengelompokkan penyakit kusta menjadi lima kelompok berdasarkan gambaran klinik, bakteriologik, histopatologik dan imunologik. Sekarang klasifikasi ini juga, secara luas dipakai di klinik dan untuk pemberantasan.

1. Tipe tuberkuloid-tuberkuloid (TT)

Lesi ini mengenai kulit maupun saraf. Lesi kulit bisa satu atau beberapa, dapat berupa makula atau plakat, batas jelas dan pada bagian tengah dapat ditemukan lesi yang mengalami regresi atau penyembuhan di tengah. Permukaan lesi dapat bersisik dengan tepi yang meninggi, bahkan dapat menyerupai gambaran psoriasis. Gejala ini dapat disertai penebalan saraf perifer yang biasanya teraba, kelemahan otot, dan sedikit rasa gatal.

2. Tipe *borderline* tuberkuloid (BT)

Lesi pada tipe ini menyerupai tipe TT, yakni berupa makula anestesi atau plak yang sering disertai lesi satelit di pinggirnya, jumlah lesi satu atau beberapa, tetapi gambaran hipopigmentasi, kekeringan kulit atau skuama tidak jelas seperti pada tipe tuberkuloid. Gangguan saraf perifer seberat pada tipe tuberkuloid dan biasanya asimetrik. Biasanya ada lesi satelit yang terletak dekat saraf perifer yang menebal.

3. Tipe *borderline-borderline* (BB)

Tipe BB merupakan tipe yang paling tidak stabil dari semua spektrum penyakit kusta. Tipe ini disebut juga sebagai bentuk dimorfik dan jarang dijumpai. Lesi dapat berbentuk makula infiltrat. Permukaan lesi dapat mengkilat, batas lesi kurang jelas dengan jumlah lesi yang melebihi tipe *borderline* tuberkuloid dan cenderung simetrik. Lesi sangat bervariasi baik ukuran, bentuk, maupun distribusinya. Bisa didapatkan lesi *punched out*, yaitu hipopigmentasi yang oval pada bagian tengah, batas jelas yang merupakan ciri khas tipe ini.

4. Tipe *borderline lepromatous* (BL)

Secara klasik lesi dimulai dengan makula. Awalnya hanya dalam jumlah sedikit, kemudian dengan cepat menyebar ke seluruh badan. Makula di sini lebih jelas dan lebih bervariasi bentuknya. Walau masih kecil, papul dan nodus lebih tegas dengan distribusi lesi yang hampir simetrik dan beberapa nodus tampak melekuk pada bagian tengah. Lesi bagian tengah sering tampak normal dengan pinggir di dalam infiltrat lebih jelas dibanding pinggir luarnya, dan beberapa plak tampak seperti *punched-out*.

Tanda-tanda kerusakan saraf berupa hilangnya sensasi, hipopigmentasi, berkurangnya keringat, dan gugurnya rambut lebih cepat muncul dibandingkan dengan tipe lepromatosus dengan penebalan saraf yang dapat teraba pada tempat predileksi di kulit.

5. Tipe lepromatosus-lepromatosus (LL)

Jumlah lesi sangat banyak, simetrik, permukaan halus, lebih eritem, mengkilat, berbatas tidak tegas dan tidak ditemukan gangguan anestesi dan anhidrosis pada stadium dini. Distribusi lesi khas, yakni di wajah mengenai dahi, pelipis, dagu, cuping telinga, sedangkan di badan mengenai bagian belakang yang dingin, dengan, punggung tangan, dan permukaan ekstensor tungkai bawah. Pada stadium lanjut tampak penebalan kulit yang progresif, cuping telinga menebal, garis muka menjadi kasar dan cekung membentuk *fades leonina* yang dapat disertai madarosis, iritis, dan keratitis. Lebih lanjut lagi dapat terjadi deformitas pada hidung. Dapat dijumpai pernbesaran kelenjar limfe, orkitis, yang selanjutnya dapat menjadi atropi testis. Kerusakan saraf dermis menyebabkan gejala *stocking* dan *glove anaesthesia*.

Bila penyakit ini menjadi progresif, makula dan papula baru muncul, sedangkan lesi yang lama menjadi plak dan nodul. Pada stadium lanjut, serabut-serabut saraf perifer mengalami degenerasi hialin atau fibrosis yang menyebabkan anestesi dan pengecilan otot pada tangan dan kaki.

Salah satu tipe penyakit kusta, yang tidak termasuk dalam klasifikasi Ridley dan Jopling tetapi diterima secara luas oleh para ahli kusta adalah tipe indeterminate (I). Tipe ini ditandai dengan jumlah lesi sedikit, asimetrik, makula hipopigmentasi dengan sisik yang sedikit, kulit sekitar normal. Lokalisasi biasanya di bagian ekstensor ekstremitas, bokong atau muka, kadang-kadang dapat ditemukan bentuk makula, hipestesi atau sedikit penebalan saraf. Diagnosis tipe ini hanya dapat ditegakkan bila dengan pemeriksaan histopatologik didapatkan basil atau terdapat infiltrat di sekitar saraf. Pada, 20-80% kasus penderita kusta didapatkan tipe ini, merupakan tanda pertama dan sebagian besar akan sembuh spontan (Amiruddin, 2000).

2.2. Penatalaksanaan Penyakit Kusta

2.2.1. Era Sulfon atau Monoterapi

Penemuan Sulfonamid pada tahun 1930-an mengantarkan pengobatan kusta pada era antibiotika moderen. Keberhasilan Sulfon sebagai obat terhadap beberapa penyakit infeksi, telah mendorong penelitian penggunaannya pada kusta. Penggunaan pertama preparat Sulfon pada kusta dimulai oleh Faget di Carville tahun 1942. (Cit. Jacobson, 1985).

Sejak saat itu isolasi penderita tidak diperlukan lagi meskipun penderita masih infeksius. Pengobatan rawat jalan mulai memegang peran dalam program pemberantasan kusta pada era ini. Setelah mengalami beberapa kali penelitian

akhirnya DDS (Dapson) dianggap merupakan preparat Sulfon yang paling murah dan kurang toksik dibanding yang lain. Dengan Dapson sebagai obat tunggal, beberapa laporan menunjukkan hasil pengobatan kusta yang sangat memuaskan. Oleh karenanya sejak saat itu Dapson digunakan sebagai obat utama yang memberikan harapan besar untuk penyembuhan kusta, sampai pada tahun 1964 Pettit dan Rees menemukan adanya jalur *M. Leprae* yang resisten terhadap Dapson.

Pada tahun 1977, Pearson dkk, menemukan adanya resistensi primer terhadap Dapson pada penderita kusta lepromatosa yang belum pernah diobati di Etiopia. Dua tahun kemudian resistensi Dapson primer ini telah meluas dengan cepat dengan itu, sehingga dilaporkan bahwa prevalensi resistensi Dapson primer mencapai sebesar 50% dan insidensi resistensi sekunder sampai 3% pertahun. Dengan keadaan itu maka dianggap sudah membahayakan program pemberantasan kusta jika kita hanya dengan monoterapi Dapson.

2.2.2. Era MDT (*Multiple Drug Therapy*)

Sejak dilaporkan adanya resistensi terhadap Dapson baik primer maupun sekunder telah lebih dari 40 negara yang melaporkan resistensi ini dan dari tahun ke tahun prevalensi resistensi ini semakin meningkat. Untuk mengatasi hal ini maka pada tahun 1977 WHO memperkenalkan pengobatan kombinasi (*Multiple drug therapy*) yang terdiri atas Dapson ditambah paling tidak rifampisin atau klofazimin untuk semua bentuk kusta multibasiler (WHO expert committee, 1977). Sayangnya anjuran ini harus dituruti oleh beberapa Negara atau daerah saja, sehingga belum tampak adanya perubahan. MDT dimaksudkan juga untuk mengurangi ketidaktaatan dan menurunkan angka putus-obat (*drop-out rate*) yang cukup tinggi pada masa monoterapi Dapson. Disamping itu diharapkan juga dengan MDT dapat

mengeliminasi persistensi kuman kusta dalam jaringan (Soebono, 1988).

Tujuan utama program pemberantasan penyakit kusta adalah memutuskan rantai penularan untuk menurunkan resistensi penyakit, mengobati dan menyembuhkan penderita serta mencegah timbulnya cacat. Untuk mencapai tujuan itu sampai sekarang strategi pokok yang dilakukan masih didasarkan atas deteksi dini dan pengobatan penderita, yang tampaknya masih diperlukan walaupun nanti vaksin kusta yang efektif telah tersedia (Amiruddin, 2000).

Obat anti kusta yang paling banyak dipakai pada saat ini adalah DDS (*diaminodivenil sulfon*) lalu klofazimin, dan rifampisin. DDS mulai dipakai sejak 1948 dan pada tahun 1952 di Indonesia klofazimin dipakai sejak 1962 oleh Brown dan Hogerzeil dan rifampsin sejak tahun 1970. Pada tahun 1998 WHO menambahkan tiga obat antibiotik lain untuk pengobatan alternatif yaitu: ofloksasin, minosiklin dan klaritromisin (Kosasih dkk, 1999).

A. Obat-Obat Kusta Primer

1. Sulfon

a. Dapson (*4,4 diamino difenil sulfon*, DDS)

DDS 100 mg sehari selama 3 bulan sampai 6 bulan disertai pengamatan secara klinik, bakterioskopik dan histopatologik (Kosasih dkk, 1999).

- 100 mg bersifat bakterisida lemah
- Aman, murah didapat dan harganya murah Efek samping Dapson yaitu pada penderita defisiensi gippede menimbulkan anemia hemolitik dan dapat menimbulkan anemia normositik lipotromik dan lekopenia. Obat harus dihentikan bila hitung total sel darah merah kurang dari 3,5 juta per mm³. Jarang timbul anemia setelah terapi 4 bulan.
- Dapat terjadi sianosis (methemoglobinemia)

- Gangguan gastrointestinal yang rendah dan hepatitis yang ditandai oleh anoreksia dan vomitus. Dalam hal ini obat dapat dihentikan sementara.
- Psikotik merupakan komplikasi yang serius, tetapi jarang, ditandai oleh insomnia, mudah terangsang dan iritabel.
- Keterlibatan ginjal ditandai dengan albuminuria
- Erupsi kulit bervariasi dari rasa murhilipormis sampai pemfigoit berat, *fixed drug eruption*, dermatitis eksfoliativa, eritema multiforme, NET.
- Kadang-kadang Sulfon mengeksaserbasi keterlibatan saraf pada penderita tuberkuloit (*paradox therapy*) (Ammiruddin, 2000).

b. DADS (*diasetil-diamino-divenil sulfon*)

Merupakan depot sulfon, penggunaan intramuskular 225 mg dapat aktif sampai lebih 2 bulan. Dapat digunakan dilapangan. Titer plasma dengan suntikan lebih rendah daripada Dapson oral dan terapi yang lama dapat menimbulkan resistensi. Karenanya obat ini tidak boleh digunakan sebagai obat tunggal. Sebagai tambahan untuk terapi oral diberikan satu injeksi tiap 8-10 minggu (Ammiruddin, 2000).

2.3. Reaksi Kusta

Reaksi ini merupakan suatu keadaan interupsi episode akut pada perjalanan penyakit yang sangat kronis. Patofisiologi terjadinya reaksi ini belum diketahui dengan jelas. Reaksi imun yang terjadi pada reaksi kusta ini dapat bersifat menguntungkan dan merugikan. Bentuk yang disebut reaksi imun patologik dan reaksi kusta termasuk golongan ini (James dan Krahenbuhl, 2004). Reaksi Lepra ada dua jenis, yaitu; Eritema Nodosum Leprosum (ENL) dan Reaksi Reversal atau reaksi *upgrading*.

2.3.1. Eritema Nodosum Leprosum (ENL)

Reaksi ini juga disebut sebagai reaksi kusta nodular, reaksi ini terutama timbul pada Morbus Hensen tipe Lepromatosa polar tipe BL. Jadi berarti, makin tinggi tingkat multibasilernya makin besar kemungkinan timbulnya ENL, dan ENL ini lebih banyak terjadi pada pengobatan tahun kedua.

Eritema nodosum leprosum merupakan respon imunitas humoral yaitu fenomena kompleks imun yang terjadi akibat reaksi antigen *M.Leprae* dengan antibody (IgM, IgG) + komplemen. Reaksi ini analog dengan reaksi arthus. Kadar Ig pada penderita kusta lebih tinggi dari orang sehat dan kadar IgG pada tipe Lepromatosa jauh lebih tinggi dari tipe Tuberkuloid. Hal ini disebabkan salah satu protein *M.leprae* bersifat antigenik, sehingga tubuh akan membentuk antibody dan jumlah basil pada tipe Lepromatosa lebih banyak dari tipe Tuberkuloid. ENL lebih banyak terjadi pada pengobatan tahun kedua, ini mengakibatkan terjadinya pelepasan antigen yang banyak dan akan bereaksi dengan antibodi dan membentuk kompleks imun. Kompleks imun ini terus beredar dalam sirkulasi darah yang akhirnya akan menyangkut dalam berbagai organ tubuh sehingga mengaktifkan sistem komplemen.

Kelainan ini bila terdapat pada;

1. Kulit; akan timbul gejala klinis berupa nodul, eritema dan nyeri dengan tempat predileksi di lengan dan tungkai.
2. Mata akan menimbulkan iridiosiklitis
3. Saraf perifer; akan menimbulkan neuritis
4. Kelenjar getah bening; akan menimbulkan limfadenitis
5. Sendi; akan menimbulkan arthrititis
6. Testis; menimbulkan orkhitis
7. Ginjal; akan menimbulkan nefritis akut dengan gejala proteinuria

Manifestasi klinis ENL biasanya berupa papul berukuran 2-5 mm atau nodul yang nyeri pada perabaan. Lesi dapat superfisial dan menonjol pada permukaan kulit, namun juga dapat terletak lebih dalam sehingga harus dipalpasi untuk menemukannya. Nodul berbentuk kubah, batas tidak tegas, berwarna merah muda, merah atau kecoklatan. Dalam beberapa hari lesi akan mengalami resolusi menjadi kecoklatan, biru atau keunguan di samping masih muncul lesi baru (Djatiningrum dkk, 2001).

Predileksi lesi paling sering pada wajah dan ekstremitas bagian ekstensor meskipun tidak jarang juga mengenai badan. Lesi cenderung berkelompok dan rekurensi terjadi pada tempat yang sama. Pada penyembuhan yang tidak sempurna akan terjadi panikulitis kronis yang dapat menetap berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun, terjadi perlekatan dengan jaringan di bawahnya, terjadi gangguan vaskularisasi sehingga mudah terjadi ulserasi (Djatiningrum dkk, 2001).

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) terjadi lebih dari 50% kasus lepra lepromatosa (LL), dan kurang lebih 25% kasus *borderline* lepromatosa (BL). ENL dapat terjadi pada penderita sebelum pengobatan, selama pengobatan, dan setelah pengobatan. ENL paling sering terjadi selama pengobatan terutama pada penderita yang telah mendapat pengobatan cukup untuk menurunkan indeks morfologi dibawah 5% (Sounderson dkk, 2000 dalam Rahmah dan Amiruddin, 2005).

Eritema nodosum leprosum biasanya terjadi episodik, dari hanya beberapa hari sampai satu dua minggu, dengan interval beberapa minggu sampai beberapa bulan. Beberapa penderita mengalami perluasan lesi dan rekuren yang berlanjut selama berbulan-bulan, atau bahkan bertahun-tahun, dan pada beberapa penderita dapat menjadi kronik (Naafs, 2000).

Obat yang paling sering dipakai untuk pengobatan ENL ini adalah kortikosteroid, antara lain prednisolon. Dosisnya bervariasi bergantung dari berat ringannya reaksi yang ditimbulkan, biasanya berkisar antara 15-30 mg/hari, kadang lebih. Kalau perlu ditambahkan obat analgetik-antipiretik dan sedatif atau penderita dirawat inap. Ada kemungkinan timbul ketergantungan kortikosteroid, artinya ENL akan timbul kalau obat tersebut dihentikan atau diturunkan pada dosis tertentu, jadi penderita ini harus makan kortikosteroid terus-menerus (Kosasih, 1993).

Pada penderita tidak berespon dengan terapi steroid atau dimana risiko toksik dengan kortikosteroid tinggi ditambahkan klofazimin 300 mg/hari. Klofazimin juga dapat digunakan sebagai obat untuk ENL, tetapi dosis yang lebih tinggi. Biasanya 200-300 mg/hari/ khasiatnya lebih lambat dari kortikosteroid dan dosisnya juga diturunkan secara perlahan sesuai dengan perbaikan ENL. Keuntungan lain dari klofazimin ini yaitu dapat digunakan sebagai usaha untuk melepaskan dari ketergantungan kortikosteroid. Efek samping yang tidak dikehendaki adalah kulit yang berwarna merah kecoklatan yang bersifat reversible (Kosasih, 1993).

Permasalahan yang timbul adalah kronisitas ENL yang mengharuskan pasien mengkonsumsikan kortikosteroid secara terus menerus atau intermiten selama beberapa tahun walaupun hanya dengan dosis rendah (Djatiningrum dkk, 2001).

Untuk mencegah timbulnya efek samping akibat penggunaan kortikosteroid jangka panjang, penggunaan talidomid sebagai terapi perlu dipikirkan sebagai pemberian obat alternatif lain (Djatiningrum dkk, 2001). Talidomid merupakan *first-line therapy* untuk ENL karena tidak toksik dan dapat ditoleransi dengan baik meskipun diberikan dalam jangka panjang (Djatiningrum dkk, 2001).

2.3.2. Reaksi Reversal

Pada ENL tidak terjadi perubahan tipe penyakit, hal ini berbeda dengan reaksi reversal yang hanya dapat terjadi pada tipe *borderline* (LL, BL, BB, BT, TI) sehingga disebut reaksi *borderline*. Reaksi ini diperankan oleh SIS yang disebabkan adanya perubahan SIS yang mendadak walaupun faktor pencetusnya belum diketahui dengan pasti. Diduga ada hubungannya dengan reaksi hipersensitivitas tipe lambat sehingga terjadi reaksi peradangan pada tempat-tempat adanya basil *M.leprae* sehingga terjadi neuritis akibat adanya kerusakan saraf secara mendadak dan kelainan di kulit. Kelainan neuritis ini dapat menimbulkan kerusakan saraf secara mendadak, oleh sebab itu harus mendapatkan pengobatan segera.

Pengobatan pada reaksi reversal ini tetap dengan menggunakan kortikosteroid dengan dosis 15-30 mg/hari sesuai dengan berat ringannya reaksi yang ditimbulkan, dimana dosis diturunkan secara perlahan. Pengobatan harus secepat-cepatnya dan dengan dosis yang adekuat untuk mengurangi kerusakan saraf secara mendadak. Ketergantungan kortikosteroid tidak didapatkan pada pengobatan ini. Anggota gerak yang terkena neuritis harus diistirahatkan. Analgetik dan sedatif kalau perlu dapat diberikan. Klofazimin untuk reaksi reversal kurang efektif, oleh karena itu atau tidak pernah dipakai, begitu juga talidomid tidak efektif terhadap reaksi ini (Kosasih, 1993).

2.4. Penggunaan Talidomid Pada Eritema Nodosum Lepromatous

Pengobatan ENL meliputi pemberian antiinflamasi seperti aspirin, klofazimin, kloroquin, talidomid dan kortikosteroid serta analgetik sedatif untuk mengurangi nyeri. Untuk reaksi yang ringan cukup diberikan aspirin atau kloroquin maupun kombinasinya dengan hasil baik. Sedangkan untuk reaksi berat yang disertai

neuritis diperlukan kortikosteroid untuk menghindari kerusakan syaraf yang menetap. Pengobatan dimulai dengan prednison 60 mg/hari dalam beberapa hari diturunkan menjadi 40 mg/hari, selanjutnya diturunkan 5-10 mg tiap 2-4 minggu sesuai respons klinis, hingga mencapai 10 mg selang sehari paling sedikit selama 2 minggu. Permasalahan yang timbul adalah kronisitas ENL yang mengharuskan pasien mengkonsumsikan kortikosteroid secara terus menerus atau intermiten selama beberapa tahun walaupun hanya dengan dosis rendah (Djatiningrum dkk, 2001).

Untuk mencegah timbulnya efek samping akibat penggunaan kortikosteroid jangka panjang tersebut, diperlukan alternatif terapi dengan obat lain yang mampu mengontrol terjadinya reaksi. Meskipun belum tampak tanda-tanda terjadinya efek samping akibat penggunaan kortikosteroid jangka panjang, dipikirkan pemberian obat alternatif lain dalam hal ini dengan talidomid (Djatiningrum dkk, 2001).

Pada saat ini talidomid merupakan *fisrt-line therapy* untuk ENL, karena secara umum dianggap tidak toksik dan dapat ditoleransi dengan baik meskipun diberikan dalam jangka panjang. Sheskin mengamati resolusi lesi ENL terjadi 24-48 jam setelah dimulainya terapi talidomid, sedangkan kecepatan konduksi motor nervus ulnaris kembali mendekati tingkat normal setelah 2 minggu terapi. Demam, malaise, artritis/artralgia mereda dalam 24-48 jam, nodul berinovasi dalam 3 hari dan hilang dalam 10 hari (Djatiningrum dkk, 2001).

Talidomid merupakan turunan sintetis asam glutamat yang memiliki struktur dengan 4 asam amino. Pada pH 7,4 mengalami hidrolisis dengan cepat dengan pembentukan 12 unsur hidrolitik. Dengan pemberian 200 mg, konsentrasi plasma kurang lebih $1,15 \pm 0,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$, dapat diamati dalam waktu 4-5 jam. Eliminasi talidomid melalui saluran urin paling sedikit 1%. Kerja talidomid adalah sebagai sedatif dengan mengaktifkan pusat tidur dari sistem serebral (Azulay, 2004).

Selain itu, talidomid mempunyai efek inflamasi dan antipiretik. Talidomid mengurangi fagositosis dengan inti polimorf sebaik kinerja TNF- α . Mekanisme imunomodulator talidomid adalah sebagai berikut (Azulay, 2004);

1. Hasil kerja anti inflamasi dari penghambatan kemotaksis dan fagositosis, penstabilan membran-membran simbiosom, dan sedikit pembentukan radikal turunan oksigen, seperti superoksid dan hidroksil.
2. Hasil kerja imunomodulator dari penghambatan faktor TNF- α , interleukin 12, dan dari peningkatan interleukin 2,4,5, serta penyembunyian antibodi IgM dan proliferasi limfosit T.
3. Hasil penghambatan angiogenik dari unsur-unsur prostaglandin E2, histamine, serotonin, dan asetilkolin.

Mekanisme kerja talidomid pada ENL belum banyak diketahui, diduga penurunan rasio *T-helper* dan *T-suppressor* yang pada pasien ENL mengalami peningkatan (Tseng dkk, 1996). Saat ini terapi talidomid telah digunakan pada berbagai macam penyakit termasuk ENL, di mana Sheskin (1965) telah mengobati 6 kasus dalam 24 jam dengan respon yang baik setelah menggunakan 300 mg talidomid perhari. Tahun 1965, talidomid diberikan pada penderita lepra di Israel sebagai pengobatan sedatif untuk mengurangi nyeri. Penelitian memperlihatkan kemajuan klinis yang tidak terduga dalam tanda dan gejala ENL (Wu dkk, 2005).

Walaupun talidomid disetujui FDA (*Food Drug Association*) hanya untuk ENL, namun banyak kondisi dermatologis yang menunjukkan dapat diobati dengan talidomid. Dalam banyak situasi, pasien menerima talidomid hanya setelah pengobatan konvensional gagal (Wu dkk, 2005).

Studi penelitian yang dilakukan WHO mengenai talidomid dibandingkan dengan asam asetil salisilat, setelah langkah pertama pengobatan hingga akhir

penelitian (9 bulan), didapatkan 48% pasien kelompok talidomid tidak memiliki reaksi infeksi dibandingkan dengan 21% pasien kelompok asam asetil salisilat. Dalam interval 48 jam pengobatan, didapatkan 75% pasien yang diterapi talidomid dalam kondisi afebril dibandingkan 36% kelompok asam salisilat, namun dari penelitian tersebut didapatkan efek samping berupa luka kulit yang dua kali lebih besar dibandingkan dengan asam salisilat (Wu dkk, 2005). Efek samping talidomid berupa mengantuk dan edema perifer ringan, serta trombositopenia dan eosinofilia yang membaik dengan penghentian terapi. Neuropati perifer terjadi pada 1% pasien reaksi lepra (Shannon dkk, 1996).

Penelitian yang dilakukan Sheskin pada 4522 pasien ENL yang diobati dengan talidomid didapatkan hasil 4479 pasien (99%) sembuh, sedangkan 43 pasien (1%) tidak ada perubahan atau kondisi memburuk. Dosis awal terbaik adalah ± 400 mg perhari dengan pengaturan dosis 50-100 mg perhari. Lamanya terapi dimulai dari penggunaan sporadis hingga penggunaan kontinu untuk lebih dari enam tahun. Seperti studi klinis yang pernah dilakukan, keluhan seperti luka kulit berkurang dalam 24-48 jam, dan tanda-tanda seperti arthalgia, emesis, sakit kepala, mialgia, hepatosplenomegali dan orchitis terobati dengan cepat dan baik (Wu dkk, 2005).

World Health Organization (1967) telah mengkonfirmasi efikasi talidomid pada ENL dengan suatu penelitian *double blind*. Efek terapiutik talidomid pada ENL mendorong penelitian obat ini untuk penyakit lainnya yang berbasis pada autoimun dan inflamasi. Meskipun talidomid tidak memperlihatkan efek langsung terhadap *M.leprae*, namun saat ini merupakan terapi utama untuk ENL (Tsen dkk, 1996).

Beberapa kasus dibawah ini mengenai ENL bergantung kortikosteroid yang diterapi memakai talidomid. Sampai dengan 6 bulan terapi ENL tidak terjadi lagi dan efek samping baik secara klinis maupun laboratoris tidak dijumpai pada semua kasus.

1. Seorang wanita, 42 tahun, petani, datang ke Poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada tanggal 13 April 1998, dengan keluhan sejak 1 tahun yang lalu timbul bentol-bentol merah pada wajah, meluas ke lengan dan tungkai, sering kambuh. Sudah sering berobat ke Puskesmas dan RSUD, namun belum pernah mendapat obat paket. Status dermatologis: pada wajah tampak madarosis, infiltrat di kedua telinga, kedua pipi dan dahi tampak plak kratinatosa, kedua lengan dan tungkai terdapat nodul eritematosa multipel, sebagian nyeri tekan, serotik. Anestesi pada punggung kaki +/+. Pembesaran n. peroneus +/+. Indeks bakteri: +4: indeks morfologi: 75%. Pemeriksaan histopatologis: menyokong MH tipe BL Diagnosis: lepra tipe *borderline* lepromatosa Terapi dengan regimen MDT-MB. Dosis bulanan berupa rifampisin 600 mg, klofazimin 300 mg, dapson 100 mg; dilanjutkan dengan klofazimin 50 mg/hari, dan dapson 100 mg/ hari. Secara keseluruhan pasien menerima 20 blister MDT. Sejak Rifampisin lampren dapson (RLD) 6 pasien mengalami reaksi ENL, kemudian diterapi sebagai lepra tipe LL dengan ENL dan mendapat prednison 30 mg/hari, diturunkan setiap 2 minggu. Selama dalam perawatan, bila dosis prednison mencapai 10 mg/hari, selalu timbul lesi baru berupa nodul eritem multipel, nyeri tekan disertai demam dan kadang-kadang dengan nyeri sendi. Oleh dokter atau oleh pasien sendiri dosis kemudian dikembalikan menjadi 30 mg/hari lagi, kemudian diturunkan dan kambuh lagi beberapa hari setelah

dosis menjadi 10 mg/hari, begitu seterusnya.

Satu bulan setelah selesainya terapi, yang bersamaan dengan kambuhnya reaksi, terapi dikombinasi dengan talidomid. Dosis harian diberikan sesuai prosedur tetap dengan cara: minggu pertama diberikan talidomid 3x100 mg dan prednison 30 mg tiap hari. Minggu kedua talidomid 3x100 mg dan prednison 15 mg, minggu ketiga talidomid 2x100 mg dan prednison 10 mg, minggu keempat dan seterusnya talidomid 100 mg per hari.

Pada kontrol 1 minggu: tidak ada keluhan, tidak muncul bentol-bentol baru. Status dermatologis: tampak infiltrat di kedua cuping telinga, lengan dan tungkai serotik, dengan *patch* eritematosa sebagian hiperpigmentasi, multipel, batas kurang tegas. Anestesi pada kedua punggung kaki. Pembesaran syaraf tidak dijumpai.

Pada kontrol terakhir, pasien telah *release from treatment* (RFT) 6 bulan tanpa mengalami reaksi, dalam terapi talidomid 100 mg/hari selama 6 bulan. Status dermatologis berupa makula hiperpigmentasi batas tidak tegas, multipel, tersebar pada wajah, lengan dan tungkai yang serotik, hipoestesi pada punggung kaki +/+, pembesaran syaraf tidak dijumpai. Indeks bakteri: +3, indeks morfologi: 0%. Pemeriksaan laboratorium darah rutin dan glukosa dalam batas normal. Tidak dijumpai parestesi, edema perifer, kelemahan dan kejang otot. Selanjutnya dosis talidomid diberikan 100 mg selang sehari dan roboransia.

2. Seorang laki-laki, 37 tahun, pegawai negeri, datang pertama kali ke Poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada tanggal 8 Februari 1999, dengan keluhan timbul bentol-bentol merah nyeri pada kedua lengan dan tungkai. Riwayat penyakit dimulai sejak 2 tahun sebelumnya,

timbul bercak kemerahan yang disertai rasa tebal pada wajah. Pasien berobat ke Puskesmas kemudian mendapat obat paket yang telah diminum secara teratur selama 17 bulan. Satu bulan terakhir ini timbul bentol-bentol merah nyeri pada lengan dan tungkai disertai demam dan nyeri pada persendian. Sudah diobati di Puskesmas namun belum membaik sehingga pasien dirujuk ke RS. Dr. Sardjito. Status dermatologis: pada wajah madarosis +/+, infiltrat di cuping telinga +/+. Kedua lengan dan tungkai, dada serta punggung tampak makula-patch hiperpigmentasi batas tidak tegas dan nodul multipel yang nyeri tekan, kulit tampak serotik. Anestesi pada kedua lengan bawah. Pembesaran n. ulnaris +/+, n. Aurikularis magnus +/+. Indeks bakteri: +4 dengan indeks morfologi: 0%. Pemeriksaan histopatologis: menyokong MH tipe LL. Diagnosis: Lepra tipe lepromatosa Terapi: regimen MDT-MB RLD 18 seperti pada kasus 1 di atas.

Pasien menerima MDT-MB selama 17 bulan secara teratur di Puskesmas. Sejak 1 bulan terakhir timbul bentol-bentol merah yang nyeri, demam dan nyeri pada persendian. Pasien diterapi sebagai lepra tipe LL dengan ENL. Terapi prednisone dimulai dengan dosis awal 40 mg/hari, asetosal 500 mg (k/p) dan RLD tetap diberikan. Dalam perjalanan penurunan dosis prednison, reaksi muncul kembali beberapa hari setelah dosis mencapai 10 mg/hari. Pada saat RFT 7, pasien yang masih dalam keadaan reaksi tidak membaik dengan prednison 30 mg/hari selama 2 minggu. Terapi kemudian dikombinasi dengan talidomid sesuai prosedur tetap seperti pada kasus I.

Pada kontrol 1 minggu terapi, tidak ada keluhan. Status dermatologis: madarosis, infiltrat di kedug cuping telinga. Lengan dan tungkai serotik dengan nodul multipel, tidak nyeri tekan. Pembesaran syaraf n. ulnaris +/+,

anestesi glove +/+. Pada kontrol setelah 2 minggu terapi, tidak ada keluhan. Status dermatologis: madarosis, infiltrat di kedua cuping telinga. Lengan dan tungkai serotik dengan makula-*patch* hiperpigmentasi, tepi irreguler, hipoestesi lesi +. Pembesaran syaraf: n. ulnaris +/+. Anestesi glove +/+. Pada kontrol terakhir pasien telah menjalani terapi talidomid 100 mg saja selama 6 bulan. Status dermatologis: wajah madarosis; kedua lengan dan tungkai terdapat patch hiperpigmentasi berbatas tegas, multipel, tersebar, permukaan serotik, hipoestesi lesi +, pembesaran n. ulnaris +/+. Indeks bakteri: +3, indeks morfologi: 0%. Pemeriksaan laboratorium darah rutin dan glukosa dalam batas normal. Tidak dijumpai parestesi, edema perifer, kelemahan dan kejang otot. Terapi diteruskan dengan talidomid 100 mg selang sehari dan roboransia.

Dari kasus di atas dua kasus ENL bergantung steroid yang kemudian diterapi dengan menggunakan talidomid dosis awal 300 mg/hari dikombinasi dengan prednison 30 mg/hari dapat mengontrol ENL pada pasien kusta. Pada kasus tersebut nodul dapat hilang sampai dengan 6 bulan terapi tidak terjadi reaksi lagi pada kedua kasus. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan talidomid sejauh ini tidak dijumpai efek samping baik secara klinis maupun laboratoris.

BAB III

TERAPI TALIDOMID PADA ERITEMA NODOSUM

LEPROSUM (ENL) YANG GAGAL TERAPI STEROID

DITINJAU AGAMA ISLAM

3.1. Pandangan Islam Tentang Penyakit Kusta

Pengertian kusta dalam al-Quran disebut *al-Barazh*, sedangkan penderitanya *al-Abrazh* di dalam hadits. Penyakit kusta juga disebut sebagai *al-Juzam* dan penderitanya disebut *al-Majzum*. Ternyata kemudian bahwa *al-Barazh* adalah penyakit kusta stadium dini, sedangkan *al-Juzam* adalah penyakit kusta stadium lanjut yang disertai cacat pada anggota tubuh (Kamal, 1992). Penyakit kusta disebutkan dalam al-Qur'an sebagaimana firman Allah;

وَرَسُولًا إِلَىٰ بَنِي إِسْرَائِيلَ أَنِّي قَدْ جِئْتُكُم بِعَايَةٍ مِّنْ رَبِّكُمْ لَكُمْ مِّنْ
الْطِينِ كَهِيَّةٌ الْطَّيْرُ فَانْفُخْ فِيهِ فَيَكُونُ طَيْرًا بِإِذْنِ اللَّهِ وَأَبْرِيءُ الْأَكْمَةَ وَالْأَبْرَصَ
وَأَحْيِ الْمَوْتَىٰ بِإِذْنِ اللَّهِ وَأَنْبِيَّكُمْ بِمَا تَأْكُلُونَ وَمَا تَدَّخِرُونَ فِي بُيوْتِكُمْ إِنَّ فِي ذَلِكَ
لَاءِيَّةً لَّكُمْ إِنْ كُنْتُمْ مُّؤْمِنِينَ ﴿٤٩﴾

Artinya : "Dan (sebagai) Rasul kepada Bani Israil (yang berkata); "Sesungguhnya aku telah datang kepadamu dengan membawa sesuatu (*mu'jizat*) dari Tuhanmu, yaitu aku membuat untuk kamu dari tanah sebagai bentuk burung, kemudian aku meniupnya, maka ia menjadi seekor burung dengan seizin Allah; dan aku menyembuhkan orang yang buta sejak lahirnya dan orang yang berpenyakit barash (lepra atau sopak); dan aku menghidupkan orang mati dengan seizin Allah; dan aku kabarkan kepadamu apa yang kamu makan dan apa yang kamu simpan di rumahmu. Sesungguhnya pada yang demikian itu adalah suatu tanda (kebenaran kerasulanku) bagimu, jika kamu bersungguh-sungguh beriman" (QS. Ali Imran (3):49).

Allah juga berfirman dalam al-Qur'an;

إِذْ قَالَ اللَّهُ يَعِيسَى اُبْنَ مَرْيَمَ اذْكُرْ بِعَمَّتِي عَلَيْكَ وَعَلَىٰ وَالدِّيْنِكَ إِذْ أَيَّدْتُكَ بِرُوحِ
الْقُدُّسِ تُكَلِّمُ النَّاسَ فِي الْمَهْدِ وَكَهْلًا وَإِذْ عَلَمْتُكَ الْكِتَبَ وَالْحِكْمَةَ وَالْتَّوْرِثَةَ
وَالْإِنْجِيلَ وَإِذْ تَخْلُقُ مِنَ الظِّئِنِ كَهِيَّةً الْطَّيْرَ بِإِذْنِي فَتَنْفُخُ فِيهَا فَتَكُونُ طَيْرًا بِإِذْنِي
وَتُبَرِّئُ الْأَكْمَةَ وَالْأَبْرَصَ بِإِذْنِي وَإِذْ تُخْرُجُ الْمَوْتَىٰ بِإِذْنِي وَإِذْ كَفَّتُ بَنَىٰ
إِسْرَائِيلَ عَنِكَ إِذْ جَتَّهُمْ بِالْبَيْتِ فَقَالَ الَّذِينَ كَفَرُوا مِنْهُمْ إِنْ هَذَا إِلَّا سِحْرٌ

مُبِينٌ

Artinya ; "Ingatlah ketika Allah mengatakan : "Hai Isa putra Maryam, ingatlah nikmatku dan kepada ibumu di waktu Aku menguatkanmu dengan ruhul quodus, oleh karenanya kamu dapat berbicara dengan manusia di waktu masih dalam buaian dan sesudah dewasa, dan (ingatlah) di waktu Aku mengajar kamu menulis dan hikmah, Taurat dan Injil dan (ingatlah pula) di waktu kamu bentuk dari tanah (suatu bentuk) yang berupa burung dengan izinKu, kemudian kamu meniupnya, lalu bentuk itu menjadi burung (yang sebenarnya) dengan izinKu. Dan (ingatlah) waktu kamu menyembuhkan orang buta sejak dalam kandungan ibu dan orang yang berpenyakit lepra (al-barash) dengan seizinKu dan (ingatlah) di waktu kamu mengeluarkan orang mati dari kubur (menjadi hidup) dengan seizinKu dan (ingatlah) di waktu Aku menghalangi Bani Israil (dari keinginan mereka hendak membunuhmu) di kala kamu mengeluarkan kepada mereka keterangan-keterangan yang nyata, lalu orang-orang kafir di antara mereka berkata : "Ini tidak lain melainkan sihir yang nyata" (QS. Al-Maidah (5):110).

Kedua ayat tersebut hampir bersamaan. Ayat pertama sabda nabi Isa AS, sedangkan ayat kedua merupakan firman Allah SWT kepada nabi Isa AS, mengenai kemampuan nabi Isa AS. Mahalli menafsirkan kalimat menyembuhkan orang buat dan penderita kusta, sebagai berikut; bahwa kedua penyakit tersebut dibicarakan secara khusus, karena keduanya merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, maka kemudian nabi Isa AS menyembuhkan lima puluh ribu penderita dengan do'a-do'a, atas syarat mereka beriman. Sedangkan Maragi menafsirkan kalimat tersebut;

sesungguhnya kedua penyakit tersebut disebut secara khusus, karena tujuannya untuk memperlihatkan kepada mereka, para dokter-dokter pada kemajuan ilmu kedokteran di zaman nabi Isa AS, suatu mu'jizat dari jenis itu (Kamal, 1992).

Islam menganggap kusta itu adalah suatu penyakit, dalam hal ini penyakit menular, yang harus dicegah jangan sampai menyebar luas. Konsep wabah dalam ilmu kedokteran saat ini adalah bersamaan dengan prinsip Islam, yaitu mencegah penularan.

Mencegah penularan pada penyakit kusta adalah dengan cara menghindari kontak langsung dengan penderita yang infeksius. Dalam al-Qur'an juga disebutkan;

قَالَ فَأَذْهَبْ فَإِرْ لَكَ فِي الْحَيَاةِ أَنْ تَقُولَ لَا مِسَاسٌ وَإِنَّ لَكَ مَوْعِدًا لَنْ تُخْلَفُهُ
وَانْظُرْ إِلَى إِلَهِكَ الَّذِي ظَلَّتْ عَلَيْهِ عَاكِفًا لَتُحَرِّقَهُ ثُمَّ لَنَسِفَهُ فِي الْيَمِّ نَسْفًا

Artinya : "Berkata Musa: "Pergilah kamu, maka sesungguhnya bagimu di dalam kehidupan di dunia ini (hanya dapat) mengatakan: "Janganlah menyentuh (aku)". Dan sesungguhnya bagimu hukuman (di akhirat) yang kamu se kali-kali tidak dapat menghindarinya, dan lihatlah tuhanmu itu yang kamu tetap menyembahnya. Sesungguhnya kami akan membakarnya, kemudian kami sungguh-sungguh akan menghamburkannya ke dalam laut (berupa abu yang berserakan)" (QS. Thaaha (20):97).

Dalam ayat tersebut diceritakan mengenai As-Samiri si pembuat anak lembu emas, di mana ia harus menyerukan kepada setiap orang yang dijumpainya; *La Misas* (Jangan sentuh saya!). menurut beberapa tafsiran ia dihinggapi penyakit menular, yaitu kusta (Ahmad, 1996).

Sehubungan dengan sifat penularan tersebut, maka perlu adanya kesadaran yang timbul dari dalam diri si penderita sendiri untuk lebih berhati-hati apabila berhubungan dengan orang yang sehat. Tindakan demikian sesungguhnya amat terpuji, sesuai dengan tuntunan Rasulullah SAW, sebagai berikut;

لَا يُؤْرِدْ مَرْضٌ عَلَى مُصِحٍّ

Artinya : “*Sekali-kali janganlah orang yang berpenyakit mendekati orang yang sehat*” (HR. Bukhari dari Abu Hurairah).

Secara psikologis, perbuatan demikian sangat menguntungkan bagi si penderita sendiri, karena tidak perlu merasa sakit hati pada orang-orang yang mengisolasiinya. Melainkan dia sendiri dengan sadar dan ikhlas mengisolasi dirinya demi mengharap ridha Allah SWT.

Sedangkan bagi orang yang sehat, diperingatkan oleh Rasulullah SAW sebagaimana yang diterangkan dalam hadits riwayat Bukhari dalam kitab at-Tibb;

فِرَّمَنَ الْمَجْذُونُمْ كَمَا تُفَرِّمُنَ الْأَسَدِ

Artinya : “*Hindarilah orang yang berpenyakit kusta, seperti engkau menghindari singa*”.

Dalam hadits lain disebutkan;

لَا تُكَلِّمَ الْمَجْذُونَ وَمَا لَا وَيْنَكَ وَبَيْنَهُ قَدْرُ صَحَّينَ

Artinya : “*Kalau engkau berbicara dengan orang yang berpenyakit kusta, hendaklah jarak engkau dengannya satu atau dua lembing*” (*Had-yur-rasul*) (Ahmad, 1992).

3.2. Pandangan Islam tentang Talidomid

Talidomid merupakan turunan sintetis asam glutamat yang memiliki struktur dengan 4 asam amino sehingga metabolisme talidomid dapat mengaktifkan pusat tidur dari sistem serebral. Selain itu, talidomid mempunyai efek inflamasi dan antipiretik. Pada saat ini talidomid merupakan *first-line therapy* untuk ENL, karena secara umum dianggap tidak toksik dan dapat ditoleransi dengan baik meskipun diberikan dalam jangka panjang.

Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, kerja talidomid pada ENL belum banyak diketahui, namun terapi talidomid telah digunakan pada berbagai macam penyakit termasuk ENL dengan respon yang baik. Studi penelitian yang dilakukan WHO mengenai talidomid dibandingkan dengan obat lainnya (asam asetil salisilat), talidomid tidak memiliki reaksi infeksi dibandingkan dengan 21% pasien kelompok asam asetil salisilat dan efek samping berupa luka kulit yang dua kali lebih besar dibandingkan dengan asam salisilat (Wu dkk, 2005).

Efek samping talidomid berupa mengantuk dan edema perifer ringan, serta penurunan jumlah trombosit dan eosinofil, dan dermatitis eksfoliativa yang membaik dengan penghentian terapi (Shannon dkk, 1996).

Selain itu, *World Health Organization* (1967) telah mengkonfirmasi manfaat talidomid pada ENL dengan suatu penelitian di mana efek terapiutik talidomid pada ENL tidak memperlihatkan efek langsung terhadap *M.leprae*, namun saat ini merupakan terapi utama untuk ENL (Tseng dkk, 1996).

Dengan demikian jelas sudah bahwa penggunaan talidomid ditujukan untuk tujuan kesehatan dan kesembuhan penderita kusta dengan ENL. Semua ini dilakukan dalam rangka mengamalkan petunjuk Islam yang lurus dan mendorong umatnya agar berobat bila mana tubuhnya sakit. Sebagaimana hadits Nabi SAW :

عَنْ جَابِرِ بْنِ عَبْدِ اللَّهِ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ عَنِ الذِّي صَلَى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ أَنَّهُ قَالَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا صَبِّبَ دَوَاءَ الدَّاءِ بِرَأْبَادْ نِنَ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya : “Dari Jabir bin Abdurrahman ra, dari Nabi SAW beliau bersabda : Setiap penyakit ada obatnya. Apabila penyakit telah bertemu dengan obatnya, maka penyakit itu akan sembuh atas izin Allah, Tuhan Yang Maha Perkasa dan Maha Agung” (HR Muslim).

Demikianlah Islam menganjurkan untuk berobat dan menyerahkan segala sesuatu kepada ahlinya sehingga dapat dipertanggungjawabkan pekerjaannya. Juga tidak lupa Islam mewajibkan agar selalu berserah diri kepada Allah SWT bila mengharapkan sesuatu di luar kemampuannya, tentunya setelah mencoba berusaha.

Dengan melihat struktur kimia dari talidomid, maka senyawa ini tidak identik dengan senyawa alkohol. Alkohol adalah zat yang dapat memabukkan dan menghilangkan daya pikir seseorang dalam waktu sementara. Dan alkohol menurut agama Islam identik dengan *khamar*, yang dilarang oleh agama Islam. Hal ini sesuai dengan ajaran Islam yang melarang umatnya berobat dengan barang yang haram. Sebagaimana hadits Rasulullah SAW:

إِنَّ اللَّهَ آتَى نَزْلَ الدَّاءَ وَأَوْلَاهُ فَتَدَاوِيَهُ لِكُلِّ دَاءٍ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَادِيَهُ لَا تَتَدَادِيَهُ أَوْلَاهُ بَحْرَامٌ

Artinya : "Sesungguhnya Allah menurunkan penyakit dan obatnya, dan diadakan-Nya bagi tiap-tiap penyakit obatnya, maka berobatlah kamu, namun janganlah berobat dengan yang haram" (HR Abu Dawud).

Dalam hadits lain juga ditegaskan :

عَنْ طَارِقَ بْنِ سُوَيْدٍ الْجَعْفُرِ سَأَلَ النَّبِيُّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ عَنِ الْخَمْرِ فَنَهَاهُ أَوْ كَرِهَ أَنْ يَصْنَعَهَا فَقَالَ لَهُ أَنِّي أَصْنَعُهَا لِلَّهِ وَأَءِ فَقَالَ إِنَّهُ لَيْسَ بِهِ دَوَاءٌ وَأَءِ وَلَكِنَّهُ دَاءٌ

Artinya : "Bhawa Thariq bin Suwaid bertanya kepada Rasul tentang *khamar*, maka Rasul melarangnya, lalu Thariq berkata pula "saya hanya membuatnya untuk obat". Nabi Muhammad SAW pun berkata, "itu bukan obat, tetapi penyakit" (HR Ahmad, Muslim, Abu Dawud, al-Tirmidzi).

Talidomid sebagai terapi dalam reaksi ENL dalam bentuk tablet lebih cepat dan sempurna diesterifikasi menjadi metabolit aktif selama absorpsi di traktus gastrointestinal dan dikeluarkan melalui urin. Keamanan dan tolerabilitas olmesartan medoxomil telah dinilai pada beberapa uji klinis. Data dikumpulkan dari berbagai penelitian seperti yang dijelaskan pada bab II, hampir sebagian besar pasien ENL

mentoleransi obat dengan baik dan insidensi efek samping yang lebih aman dibandingkan dengan pemberian terapi dengan obat lainnya seperti asam asetil salisilat. Hal itu sejalan dengan ajaran Islam yang mulia, dimana Rasulullah SAW bersabda :

لَا ضَرَرَ وَلَا ضَرَارٌ

Artinya : "Tidak boleh memudharatkan dan membuat mudharat" (HR al-Hakim). (Qardhawi, 1999)

3.3. Kewajiban Berobat pada Penderita Kusta yang Mengalami Eritema Nodosum Leprosum

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) merupakan suatu keadaan atau reaksi pada perjalanan penyakit kusta yang sangat kronis. Reaksi ini juga disebut sebagai reaksi kusta nodular, reaksi ini terutama timbul pada Morbus Hensen tipe Lepromatosa polar tipe BL yang banyak terjadi pada pengobatan tahun kedua terapi kusta (Djatiningrum dkk, 2001).

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) merupakan respon imunitas humoral yaitu fenomena kompleks imun yang terjadi akibat reaksi antigen *M.Leprae* dengan antibodi dan komplemen. Reaksi jika terjadi pada bagian kulit; akan timbul gejala klinis berupa nodus, eritema dan nyeri dengan tempat predileksi di lengan dan tungkai, iridiosiklitis, neuritis, limfadenitis, arthrititis, orkhitis, nefritis akut (Djatiningrum dkk, 2001).

Eritema Nodosum Leprosum (ENL) terjadi lebih dari 50% kasus lepra lepromatosa (LL), dan kurang lebih 25% kasus *borderline* lepromatosa (BL). ENL dapat terjadi pada penderita sebelum pengobatan, selama pengobatan, dan setelah pengobatan. ENL paling sering terjadi selama pengobatan terutama pada penderita yang telah mendapat pengobatan cukup untuk menurunkan indeks morfologi

dibawah 5% (Sounderson dkk, 2000 dalam Rahmah dan Amiruddin, 2005).

Pengobatan ENL adalah dengan pemberian kortikosteroid seperti prednisolon 15-30 mg/hari. Kalau perlu ditambahkan obat analgetik-antipiretik dan sedatif atau penderita dirawat inap. Namun penggunaan kortikosteroid dapat menyebabkan kemungkinan timbulnya ketergantungan kortikosteroid, artinya ENL akan timbul kalau obat tersebut dihentikan atau diturunkan pada dosis tertentu, jadi penderita ini harus makan kortikosteroid terus-menerus (Kosasih, 1993).

Pada penderita tidak berespon dengan terapi steroid atau dimana risiko toksik dengan kortikosteroid tinggi ditambahkan klofazimin 300 mg/hari. Klofazimin juga dapat digunakan sebagai obat untuk ENL, tetapi dosis yang lebih tinggi. Biasanya 200-300 mg/hari khasiatnya lebih lambat dari kortikosteroid dan dosisnya juga diturunkan secara perlahan sesuai dengan perbaikan ENL. Keuntungan lain dari klofazimin ini yaitu dapat digunakan sebagai usaha untuk melepaskan dari ketergantungan kortikosteroid. Efek samping yang tidak dikehendaki adalah kulit yang berwarna merah kecoklatan yang bersifat reversible (Kosasih, 1993).

Setiap penyakit termasuk ENL pada penyakit kusta mempunyai penanganan yang berbeda-beda sesuai dengan jenis penyakit dan fasilitas pelayanan yang ada sejauh cara pengobatannya menggunakan sesuatu yang halal bukan yang tidak diperbolehkan oleh agama Islam yaitu tidak menggunakan sesuatu yang diharamkan, seperti dikutip dari hadits dibawah ini:

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَهُ شِفَاءً فَتَدَوَّوْا

Artinya : "Sesungguhnya Allah tidak akan menurunkan penyakit, melainkan Dia telah menurunkan itu penyembuhnya, maka berobatlah kamu" (HR.An-Nasai dan Al-Hakim).

Dalam agama Islam Allah mewajibkan umatnya untuk selalu berusaha dan berikhtiar untuk mencari kesembuhan apabila mendapat ujian berupa sakit, karena setiap penyakit diciptakan dengan obatnya, dan kewajiban manusialah untuk berobat apabila sakit. Allah tidak menyukai orang yang hanya berpangku tangan (pasrah tanpa usaha) karena dapat merusak dirinya sendiri seperti disebutkan oleh ayat dibawah ini:

يَأَيُّهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتُكُم مَوْعِظَةٌ مِن رَبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ

للمؤمنين

Artinya : "Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan Penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman" (QS. Yunus (10): 57)

Begini juga dengan hadits yang dikutip dibawah ini :

تَدَاوِوْا وَأَفَإِنَّ اللَّهَ تَعَالَى لَمْ يَضْعُ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ دَوَاءً غَيْرَ دَاءِ وَاحِدٍ وَهُوَ الْهَرَمُ
(رواه الترمذى)

Artinya : "Berobatlah kamu sekalian (bila sakit) karena sesungguhnya Allah Ta'ala mendatangkan suatu penyakit kecuali mendatangkan pula obatnya, kecuali satu penyakit yaitu penyakit tua (pikun) (HR. Ahmad).

Demikianlah Islam mewajibkan umatnya untuk berobat apabila sakit, dan berobat pada dokter yang menguasai medis sebagai ahlinya, sehingga upaya penyembuhan mendapat hasil yang maksimal. Sebagaimana Allah SWT berfirman :

فَسْأَلُوا أَهْلَ الذِّكْرِ إِنْ كُنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ

Artinya :"Bertanyalah kepada orang yang ahli jika kamu tidak mengetahui" (QS. An-Nahl (16) : 43).

Salah satu hal yang harus diperhatikan dan disadari dalam hal ikhtiar pengobatan dan penyembuhan dari Allah Ta'ala adalah menyakini bahwasanya semua penyakit kesembuhannya hanya dari Allah setelah ikhtiar dari dokter atau tabib yang mahir (Al-Ju'aisin, 2001). Allah SWT berfirman :

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ
وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Artinya : “Apabila aku sakit, maka Allah juga penyembuhnya” (QS.Asy Syu'ara (26): 80).

Manusia tetap harus melakukan pengobatan terhadap penyakitnya meskipun kesembuhan dari suatu penyakit merupakan kehendak Allah SWT. Pengobatan hanyalah *wasilah* (perantara). Penggunaan obat ataupun metode pengobatan lainnya bisa menyembuhkan, bisa juga tidak menyembuhkan jika Allah belum menghendaki atau menunda suatu penyembuhan. Atau bisa saja terjadi Allah memberikan penyembuhan tanpa menggunakan atau melalui pengobatan apapun (ini mungkin terjadi pada penderita kusta). Tanpa kehendak dan izin Allah maka suatu penyakit tidak dapat disembuhkan. Allah berfirman:

وَإِنْ يَمْسِكَ اللَّهُ بِضُرِّكَ لَا كَاشِفَ لَهُ إِلَّا هُوَ وَإِنْ يُرِدْكَ بِخَيْرٍ فَلَا رَادَ لِفَضْلِهِ
يُصِيبُ بِهِ مَنْ يَشَاءُ مِنْ عِبَادِهِ وَهُوَ الْغَفُورُ الرَّحِيمُ
وَإِنْ يَمْسِكَ اللَّهُ بِضُرِّكَ لَا كَاشِفَ لَهُ إِلَّا هُوَ وَإِنْ يُرِدْكَ بِخَيْرٍ فَلَا رَادَ لِفَضْلِهِ
يُصِيبُ بِهِ مَنْ يَشَاءُ مِنْ عِبَادِهِ وَهُوَ الْغَفُورُ الرَّحِيمُ

Artinya : “Jika Allah menimpa suatu kesusaahan kepadamu, maka tidak seorangpun yang dapat melenyapkan kecuali Dia. Jika Allah menghendaki kesentrosaan bagimu, tidak ada seorangpun yang mampu menolak karunia-Nya... ” (QS. Yunus (10): 107).

Di samping ikhtiar disertai keyakinan, penderita kusta tidak boleh lupa untuk berdo'a dan berputus asa meskipun Allah berkehendak lain (tidak memberikan kesembuhan) bagi penderita kusta. Perlu diingat, kadangkala Allah memberikan suatu penyakit sebagai ujian dan jembatan bagi seorang hamba untuk mendekatkan

diri kepada-Nya. Bagi seorang muslim, yang paling utama dalam hidup ini adalah mendapatkan ridha Allah, sehingga hal itu tidak perlu menjadi masalah. Di dalam hadits Rasulullah SAW berikut ditegaskan bahwa yang dinilai dari seseorang adalah hati dan amalnya (Razak dan Lathief, 1980).

Tujuan utama program pemberantasan penyakit kusta adalah memutuskan rantai penularan untuk menurunkan resistensi penyakit, mengobati dan menyembuhkan penderita serta mencegah timbulnya cacat. Untuk mencapai tujuan itu sampai sekarang strategi pokok yang dilakukan masih didasarkan atas deteksi dini dan pengobatan penderita, yang tampaknya masih diperlukan walaupun nanti vaksin kusta yang efektif telah tersedia (Amiruddin, 2000).

Deteksi dini penyakit kusta merupakan tindakan yang tepat untuk dilakukan sehingga pengobatan dapat berhasil dan timbulnya cacat dapat dicegah. Deteksi dini penyakit kusta adalah dengan mengetahui bagaimana cara menegakkan diagnosa kusta pada seseorang yang dicurigai.

Selain itu pencegahan penularan kusta juga perlu ditekankan kepada masyarakat meskipun cara penularan kusta belum diketahui pasti, hanya berdasarkan kontak langsung antar kulit yang lama dan erat, dan secara inhalasi melalui droplet (Kosasih dkk, 1999).

Dari penjelasan tersebut, menjaga agar tetap sehat dan tidak terkena penyakit adalah lebih baik daripada mengobati, untuk itu sejak dulu diupayakan agar orang tetap sehat. Menjaga kesehatan sewaktu sehat adalah lebih baik daripada meminum obat saat sakit. Dalam kaidah *ushulijyyat* dinyatakan:

الَّمْنَعُ أَسْهَلُ مِنَ الرَّفْعِ

Artinya : “Menolak lebih mudah daripada menghilangkan” .

Yang dimaksud dengan pencegahan penyakit menurut Islam ialah mencegah individu dan masyarakat agar jangan sampai ditimpak oleh suatu penyakit. Salah satu upaya untuk pencegahan adalah dengan menjaga kebersihan. Membiasakan menjaga kebersihan mulai dari diri sendiri sehingga nanti setiap muslim terbiasa berperilaku bersih dalam berkeluarga dan dalam bermasyarakat. Dengan hidup bersih, selain telah menjaga kesehatan secara individu, berarti juga menjaga kesehatan masyarakat.

Hal itu karena masyarakat terdiri dari individu-individu. Tentu saja menjaga kebersihan yang baik adalah selain bersih jasmani, juga bersih rohani. Sebagaimana firman Allah SWT:

إِنَّ اللَّهَ تُحِبُّ الْتَّوَّبِينَ وَتُحِبُّ الْمُتَطَهِّرِينَ

Artinya : "Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang taubat dan mensucikan diri" (QS Al-Baqarah (2) : 222).

Sedangkan Rasulullah SAW bersabda :

طَهَرُوا هَذِهِ الْأَجْسَادَ طَهَرَ كُمُّ اللَّهِ

Artinya : "Bersihkan tubuh ini, niscaya Allah akan membersihkanmu pula" (dirawikan oleh Ath-Thabrani dari Ibnu Umar).

Di dalam usul fikih dikenal istilah *bid'ah dunyawiyah* yaitu segala sesuatu yang diperbuat atau diada-adakan dalam urusan keduniaan, yang membawa kemanfaatan bagi kehidupan, yang dilakukan di masa sesudah Nabi SAW. Tentang urusan keduniaan manusia tidak diperintahkan supaya mengerjakannya seperti yang pernah dikerjakan di zaman Nabi SAW dan para sahabatnya, dan dasar bagi urusan yang bersifat keduniaan (berupa adat dan muamalat) yang bagaimanapun juga boleh dikerjakan selama belum ada dalil yang terang melarangnya. Namun hal ini hanya berlaku pada hal-hal yang baik saja atau dengan kata lain selama tidak melanggar ajaran al-Qur'an dan hadits dan aturan juga norma-norma yang berlaku di

masyarakat (Chalil, 1989). Hal ini dapat digunakan sebagai penalaran mengenai penggunaan talidomid yang merupakan sintetik dari asam glutamat pada penatalaksanaan ENL.

الَا صِلْ فِي الْعُقُودِ وَالْمُعَا مَلَةِ الصِّحَّةِ حَتَّى يَقُومَ دَلِيلٌ عَلَى الْبُطْلَانِ
وَالْتَّحْرِيمِ

Artinya : “Asal hukum tentang urusan aqad dan muamalah itu shah (boleh dikerjakan sehingga ada dalil yang membantalkan dan mengharamkan”.

Setiap zat atau barang di permukaan bumi ini menurut hukum aslinya adalah halal, kecuali ada larangan sesuai hadits Rasulullah SAW (Rasyid, 1976).

سُئِلَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ عَنِ السَّمْنِ وَالْجُبْنِ وَالْفَرَائِي فَقَالَ
الْحَلَالُ مَا حَلَّ اللَّهُ فِي كِتَابِهِ وَالْحَرَامُ مَا حَرَمَ اللَّهُ فِي كِتَابِهِ وَمَا سَكَتَ عَنْهُ
فَهُوَ مَمَّا عَفَّ اللَّهُ كُمْ

Artinya : "Telah bertanya seseorang kepada Rasulullah SAW dari hal hukum minyak sapi (samin), keju, dan farwah (kulit) binatang beserta bulunya bila dipakai untuk perhiasan atau tempat duduk. Jawab Beliau : "Barang yang dihalalkan oleh Allah dalam kitab-Nya halal, dan barang yang diharamkan oleh Allah dalam kitab-Nya haram, dan sesuatu yang tidak diterangkannya maka barang itu termasuk dimaafkannya (sebagai kemudahan bagi kamu)" (HR. Ibnu Majah dan al-Tirmidzi).

Oleh karena itu, penderita ENL harus memperhatikan pengobatan yang diberikan apakah berasal dari unsur yang diharamkan atau tidak. Selain itu, penderita juga harus menyakini bahwasanya semua penyakit kesembuhannya hanya dari Allah setelah ikhtiar dari dokter (Al-Ju'aisin, 2001). Allah SWT berfirman:

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Artinya : “Apabila aku sakit, maka Allah juga penyembuhnya” (QS.Asy Syu’ara (26): 80)

Islam sangat mengutamakan kesehatan dan pengobatan, namun dengan etika yang benar. Islam menghendaki agar obat yang digunakan jelas halal dan haramnya secara *syar'i*. Dalam dunia medis seringkali ditemukan benda-benda haram menurut Islam yang justru bermanfaat dan dapat menyembuhkan suatu penyakit. Kenyataan ini menimbulkan masalah dalam dunia fiqh Islam.

Pada prinsipnya, para ulama menetapkan keharaman menggunakan benda-benda yang haram sebagai obat, seperti khamar, arak, bir, dll, karena memang tidak dibenarkan oleh syara'. Namun demikian, tidak selamanya seseorang dapat berobat sesuai dengan ketentuan syara' tersebut. Dalam keadaan tertentu seseorang boleh menggunakan benda tersebut sebagai obat. Hukum haram tersebut adalah untuk keadaan normal, yang memungkinkan seseorang untuk berikhtiar (Qardhawi, 1999).

Sementara jika dalam keadaan darurat, Islam memiliki kebijaksanaan yang lain. Hukum '*azimah* dan rukhsah dalam fiqh Islam bagaikan dua sisi dari satu mata uang, tidak bisa dipisahkan satu sama lain. Dalam situasi normal, hukum '*azimah* mutlak diberlakukan. Sedang dalam keadaan darurat, maka hukum rukhsah yang mutlak diberlakukan. Penggunaan khamar sebagai obat menurut ulama Hanafiyah tidak boleh, sebab Nabi saw secara tegas melarang (Qardhawi, 1999).

لَا ضَرَرُ وَلَا ضَرَارٌ

Artinya : "Tidak boleh memudharatkan dan membuat mudharat" (HR al-Hakim).
(Qardhawi, 1999)

Namun jika diyakini untuk kesembuhan suatu penyakit maka diperbolehkan. Mereka berpendapat, jika seseorang tersumbat tenggorokan-nya dan tidak menemukan air maka ia boleh minum khamar. Demikian juga jika ia lapar dan dahaga, sedangkan ia tidak menjumpai air maka ia boleh minum khamar atau makan barang yang haram demi menyelamatkan jiwanya.

Berobat dengan benda haram lainnya yang pada asalnya dilarang kemudian diperbolehkan karena ada *illah* yang kongkret yaitu darurah. Mahmasani menjelaskan bahwa keadaan darurah adalah yang berkenaan dengan keharusan dan kepentingan seseorang untuk menjaga agama, jiwa, hak milik, ataupun keluarganya dari kerusakan. Sedangkan yang dimaksud dengan kepentingan sesuatu yang menjadi kelaziman adalah kebaikan dan kelayakan hidup (Qardhawi, 1999).

3.4. Terapi Talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum

Dari penjelasan diatas dapat disimpulkan, penggunaan talidomid yang berasal dari sintetik asam glutamat untuk mengobati ENL diperbolehkan dalam Islam karena diketahui bahwa unsur dari asam glutamat sendiri juga merupakan sesuatu yang diperbolehkan dalam Islam karena tidak mengandung alkohol. Selain itu, talidomid diperbolehkan pada terapi ENL dalam Islam karena memiliki manfaat yang lebih baik dibandingkan dengan pengobatan menggunakan asam salisisat yang sampai saat ini masih digunakan, meskipun efek samping yang timbul dari penggunaan talidomid tersebut dapat dihilangkan dengan memberhentikan pengobatan.

Jika efek samping yang terjadi pada pemberian talidomid seperti terjadinya edema perifer yang berat karena penggunaan talidomid yang tidak dihentikan, penurunan jumlah trombosit dan eosinofil yang berat, dan dermatitis, maka penggunaan talidomid harus dipertimbangkan karena dapat memperburuk keadaan pasien, dan pemilihan obat lainnya seperti penggunaan asam asetil salisilat perlu dipertimbangkan. Namun jika efek samping tersebut bisa dihilangkan dengan menghentikan terapi talidomid, maka terapi talidomid dihentikan dahulu sampai reaksi efek samping hilang kemudian dilanjutkan terapi talidomid lagi.

BAB IV

KAITAN PANDANGAN ANTARA

ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI

TALIDOMID PADA TERAPI ERITEMA NODOSUM

LEPROSUM (ENL)

Berdasarkan uraian di atas, didapatkan kaitan antara pandangan ilmu Kedokteran dan Islam, yaitu sebagai berikut :

1. Eritema Nodosum Leprosum (ENL) merupakan reaksi pada perjalanan penyakit kusta yang sangat kronis disebut sebagai reaksi kusta nodular terutama pada tipe Lepromatosa polar tipe BL yang banyak terjadi pada pengobatan tahun kedua terapi kusta. Eritema Nodosum Leprosum (ENL) merupakan respon imunitas humoral yaitu fenomena kompleks imun yang terjadi akibat reaksi antigen *M.Leprae* dengan antibodi dan komplemen. ENL dapat terjadi pada penderita sebelum pengobatan, selama pengobatan, dan setelah pengobatan kusta. Selama ini pengobatan ENL adalah dengan pemberian kortikosteroid seperti prednisolon 15-30 mg/hari. Kalau perlu ditambahkan obat analgetik-antipiretik dan sedatif atau penderita dirawat inap. Namun penggunaan kortikosteroid dapat menyebabkan kemungkinan timbulnya ketergantungan kortikosteroid, artinya ENL akan timbul kalau obat tersebut dihentikan atau diturunkan pada dosis tertentu, jadi penderita ini harus makan kortikosteroid terus-menerus. Oleh karena itu penggunaan talidomid pada saat ini merupakan *fisrt-line therapy* untuk ENL mengingat efek samping dari kortikosteroid dan asam salisilat, karena secara umum dianggap tidak toksik dan dapat ditoleransi dengan baik meskipun diberikan dalam jangka panjang.

2. Dalam Islam penggunaan obat-obatan yang sumbernya diharamkan oleh syariat seperti khamr dan lain sebagainya tidak diperbolehkan oleh Islam. Para ulama menetapkan keharaman menggunakan benda-benda yang haram sebagai obat, seperti khamar, arak, bir, dll, karena memang tidak dibenarkan oleh syara'. Namun demikian, tidak selamanya seseorang dapat berobat sesuai dengan ketentuan syara' tersebut. Dalam keadaan tertentu seseorang boleh menggunakan obat yang diharamkan sumbernya menurut Islam sebagai obat. Hukum haram tersebut adalah untuk keadaan normal, yang memungkinkan seseorang untuk berusaha mencari pengobatan lainnya yang sesuai dengan Islam.
3. Dari penjelasan di atas, didapatkan kaitan antara kedokteran dan Islam, bahwa dalam penggunaan talidomid untuk digunakan sebagai pengobatan ENL bukan merupakan terapi pilihan karena masih adanya pilihan obat lain seperti kortikosteroid. Namun jika dalam kondisi darurat di mana talidomid dan kortikosteroid tidak ada maka penggunaan obat-obatan yang berasal dari unsur yang diharamkan sekalipun boleh diberikan karena alasan darurat untuk melakukan tindakan penyelamatan.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Mekanisme talidomid sebagai *first-line therapy* untuk ENL mengurangi fagositosis sehingga memiliki mekanisme imunomodulator dari penghambatan faktor TNF- α , interleukin 12, dan dari peningkatan interleukin 2,4,5, serta penyembunyian antibodi IgM dan proliferasi limfosit T. Selain itu, mekanisme talidomid yaitu dengan penghambatan angiogenik dari unsur-unsur prostaglandin E2, histamine, serotonin, dan asetilkolin
2. Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan efek samping penggunaan talidomid yaitu timbulnya luka kulit yang dua kali lebih besar dibandingkan dengan asam salisilat. Efek samping talidomid berupa mengantuk dan edema perifer ringan, serta trombositopenia dan eosinofilia dapat juga terjadi, namun hal tersebut segera membaik dengan penghentian terapi. Neuropati perifer juga dapat terjadi pada sebagian kecil pasien reaksi lepra. Sedangkan penelitian lain pernah melaporkan timbulnya dermatitis eksfoliativa pada pasien ENL yang diterapi dengan talidomid.
3. Pandangan Islam tentang terapi talidomid pada eritema nodosum leprosum boleh saja dijadikan pengobatan jika dalam kondisi tersebut penggunaan talidomid tidak menyebabkan gangguan (efek samping) yang lebih berat dari pada penggunaan obat lain seperti kortikosteroid.

5.2. Saran

1. Bagi penderita kusta dengan ENL harus mematuhi anjuran yang diberikan dokter berkaitan dengan penanganan penyakitnya. Seseorang yang memiliki riwayat kusta juga harus sering memeriksakan dirinya ke dokter agar penyakitnya dalam keadaan terkontrol dan tidak menimbulkan kecacatan organ tubuh yang disebabkan oleh penyakit itu.
2. Untuk kalangan medis di Indonesia mungkin dapat mulai untuk menerapkan prinsip-prinsip penanganan reaksi ENL dengan talidomid sesuai indikasi pemberian obat.
3. Bagi ulama dalam menyampaikan da'wahnya agar setiap muslim berobat kepada yang ahli dan dengan yang halal sebagaimana yang telah ditetapkan dalam Al Qur'an dan hadits.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Qur'an dan Terjemahnya. Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta, 2004
- Ahmad R. 1996. Peraturan-peraturan untuk Memelihara Kesehatan dalam Hukum Syara' Islam. Balai Pustaka:146. Jakarta
- Al-Ju'aisin A.A. 2001 Kado Untuk Orang Sakit. Mitra Pustaka. Yogyakarta, hal 4-8
- Amiruddin D, Rhmah SN. 2005. Eritema Nodosum Leprosum Rawat Inap RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar. Bagian Ilmu Kesehatan Kulit Kelamin Fak. Kedokteran Univ. Hasanuddin. J Med Nus (26):4
- Azulay R.D. 2004. Talidomida:Indications in Dermatology. An bras Dermatol 79(5):603-608. Rio de Janeiro.
- Chalil M. 1989. Kembali Kepada Al Qur'an dan As Sunnah, VII, PT. Bulan Bintang, Jakarta, hal 264-266
- Djatiningsrum S, Satiti R, Waskito F et al., 2001. Penggunaan Talidomid pada Eritema Nodosum Leprosum Bergantung Steroid. Bagian Ilmu Kesehatan Kulit Kelamin Fak. Kedokteran Univ. Gajah Mada. Yogyakarta. MD (28):2
- Kamal M. 1984. Kebijakan Departemen Kesehatan RI dalam Bidang Pelayanan Rumah Sakit Kusta. DepKes RI. Jakarta.
- Kosasih A. 1993. Multikemoterapi Penyakit Kusta. M.D.V.I (23):34-9
- Kosasih A. 1999. Kusta. Dalam: Djuanda A, Djuanda S, Hamzah M, Aishah S, Ed. Ilmu Penyakit Kulit Kelamin, Edisi 2. Jakarta. Balai penerbit FKUI, Hal:61-74.
- Jacobson C. 1985. Mode of Actions Sulphones. Jap. J. Lepr.(53):214-5
- James K, Krahenbuhl. 2004. Bullous Type of Reaction Mimicking Pemphigus in Leprosy. Indian J Lepr (68):179-181.
- Naafs B. 2000. Current Views on Reaction in Leprosy. Indian J Lepr 72(1):97-115.
- Qardhawi Y. 1999. Halal dan Haram dalam Islam, Pustaka Islamiyah PTE LTD, Singapore, hal 141
- Rasyid S. 1976. Fiqih Islam. At Tahiriyyah, Jakarta hal 30-6
- Razak A dan Lathief R. 1980. Terjemahan Haditsh Shahih Muslim, Jilid II, Cetakan I, Pustaka Al Husna, Jakarta, hal 175
- Saunderson P, Gebre S, Byass P. 2003. Erythema Nodosum Leprosum Reaction in MB Cases of the AMFES Cohort in Central Ethiopia: Incidence and Risk Factors. Lepr Rev 67(3):270-8.

Shannon G, Jeevam D, Srinivas CR, et al., 2004. Bullous Erythema Nodosum Leprosum (Bullous type-2 Reaction). Int J Dermatol (41):363-4.

Soebono. 1988. Studi Epidemiologi Mengenai Cacat Akibat Kusta di Kabupaten Tangerang. Disertasi gelar Doktor dalam Ilmu Kedokteran Univ. Diponegoro. Semarang.

Tsen S, Pak G, Washenik K. 1996. Rediscovering Thalidomide: A Review of its Mechanism of Action, Side Effect, and Potential Uses. J Am Acad Dermatol (35):969-79.

Uddin M.R. 1984. Leprosy Control in Indonesia. DepKes RI. Jakarta.

Wu J.J, Huang D.B, Pang K.R, et al., 2005. Thalidomide: Dermatological Indications, Mechanisms of Action and Side-Effects. British J of Dermatology (153):254-273.