



ISSN 0216-0773

# MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

## Editorial :

Peran *transforming growth factor- $\beta$*  pada reaksi eritema nodosum leprosum berulang

Hubungan antara kadar serum interferon gamma dengan derajat keparahan psoriasis vulgaris

Hubungan antara usia kehamilan dengan pruritus

Mikosis fungoides folikulotropik disertai ko-ekspresi *Pan B-cell markers* dengan manifestasi klinis berupa facies leonina

Eritroderma karena *Cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL)

Kusta tipe *mid-borderline* dengan alergi klofazimin tipe sindrom hipersensitivitas obat

Hubungan antara remisi urtikaria kronis dengan eradikasi *Helicobacter pylori*

Dermatoskopi pada okronosis eksogen

Anestesi *tumescent* di bidang dermatologi

Peran radiasi pada tata laksana keloid

MDVI	Vol. 45	No. 4	Hal : 172 - 224	Jakarta Oktober 2018	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-----------------	-------------------------	----------------

## **PERAN *TRANSFORMING GROWTH FACTOR-β* PADA REAKSI ERITEMA NODOSUM LEPROSUM BERULANG**

*Muhammad Syafei Hamzah, \* Eryati Darwin, \*\* Eva Decroli, \*\*\* Raden Pamudji, \*\*\*\**

*\*SMF/Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

*RSUD Dr. H. Abdul Moeloek/FK Unila Lampung*

*\*\*Bagian Histologi FK Universitas Andalas*

*\*\*\*Bagian Penyakit Dalam FK Universitas Andalas/RSU Dr.A. Djamil*

*\*\*\*\*Bagian Dermatologi dan Venereologi FK Universitas Sriwijaya*

### **ABSTRAK**

*Eritema nodosum leprosum (ENL) berulang adalah suatu komplikasi imunologi Kusta yang serius, menyebabkan peradangan pada kulit, saraf dan organ lain yang menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk menelaah hubungan Transforming Growth Factor-β (TGF-β) dengan ENL berulang pada pasien kusta. Metode desain penelitian ini adalah cross sectional comparative study. Penelitian ini memeriksa kadar serum TGF-β dengan metode ELISA. Subjek penelitian sejumlah 44 pasien kusta tipe multibasiler (MB) terdiri atas 22 subjek dengan reaksi ENL berulang dan 22 subjek tanpa reaksi ENL berulang sebagai kontrol. Pada penelitian ini didapatkan pasien kusta dengan reaksi ENL berulang memiliki kadar TGF-β rerata sebesar 62,6 30,4 pg/ml, sedangkan pada kontrol memiliki kadar TGF-β rerata sebesar 47,2 23. Uji statistik t-independen terhadap kelompok sampel dan kontrol didapatkan nilai p=0,015. Kesimpulan pada penelitian ini terdapat perbedaan bermakna kadar TGF-β pada subjek dan kontrol. Peningkatan kadar TGF-β pada pasien kusta tipe MB dapat sebagai tanda timbulnya reaksi berulang.*

**Kata kunci:** ENL, TGF-β

## **THE ROLE OF *TRANSFORMING GROWTH FACTOR-β* WITH ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM RECURRING EVENTS**

### **ABSTRACT**

*Recurrent ENL is a serious immunology complication of leprosy can cause inflammation of the skin, nerves and other organs. ENL can cause disability that may have considerable impact on quality of life of patients. An increased levels of serum transforming growth factor-β (TGF-β) observed when ENL reaction occurs. The aim of this study was to examine whether there was a relationship between TGF-β, with the incidence of recurrent ENL reactions in leprosy patients. Study subjects were 22 leprosy patients with recurrent ENL reactions and 22 leprosy patients with unrecurrent reaction as controls. The design a cross sectional comparative study and examined serum level of TGF-β by ELISA. Results of the study of 44 subjects of leprosy MB type, there was mean of TGF-β was 62,6 30,4 pg/ml, and 22 subjects controls mean of TGF-β level was 47.2 23 pg/ml. The t-independent statistic test showed a significant difference (p<0,05), between both groups. As a conclusion, there was a higher levels of TGF-β on leprosy MB type patients with recurrent ENL. The increasing levels of TGF-β can be as a predictor of recurrent reaction.*

**Key word:** ENL, TGF-β

---

Korespondensi:  
Jl. Dr. Rivai No. 6, Penengahan  
Bandar Lampung  
Telp. 0721 703312 ; Fax 0721 703952  
Email: mazcosyaf@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Eritema nodosum leprosum (ENL) berulang adalah suatu komplikasi imunologi kusta yang serius, menyebabkan peradangan pada kulit, saraf, dan organ lain yang terjadi berulang kali setelah mendapatkan pengobatan. Penyebab dan faktor risiko ENL merupakan komplikasi reaksi imunologik pada kusta. Hal ini sebagian disebabkan oleh deposisi kompleks antigen *M.leprae* dan antibodi.<sup>1</sup> Kompleks ini beredar di darah dan dapat mengendap dalam jaringan, terutama di dinding pembuluh darah kecil dan menyebabkan vaskulitis.<sup>2</sup> Selain itu terjadi pelepasan enzim-enzim yang merusak jaringan di organ atau jaringan yang diserang oleh *M.leprae*. Sistem kekebalan tubuh juga mengaktifkan sel makrofag dan sel T yang menyerang dan membunuh bakteri.<sup>2,3</sup> Peradangan ditandai dengan adanya nodul kemerahan di kulit yang teraba panas dan nyeri, neuritis, artralgia, serta gejala sistemik berupa malaise dan demam. Secara histopatologik ditandai dengan adanya infiltrasi netrofil disekitar lesi disertai tanda peradangan kronis.<sup>2,3</sup>

ENL terjadi pada kusta tipe multi basiler (MB). Reaksi ENL ditemukan terjadi antara 19-26 % dari kasus kusta tipe MB di Nepal, India, dan Thailand.<sup>3,4</sup> Di Indonesia, ditemukan 24% pasien kusta MB mengalami reaksi ENL di RSUD Dr. Sutomo Surabaya.<sup>5</sup>

ENL dapat menyebabkan kecacatan dan disabilitas, sehingga kualitas hidup pasien menurun. Kejadian reaksi ENL diperantarai reaksi kompleks antigen-antibodi yang sesuai dengan reaksi hipersensitivitas tipe III menurut Comb dan Gell.<sup>6,7</sup> Penanganan yang baik pada ENL akan menurunkan angka kecacatan. ENL dapat timbul pada sebelum dan saat pengobatan, bahkan selesai pengobatan.<sup>6,8</sup>

Pada saat reaksi ENL terjadi peningkatan serum *transforming growth factor*- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), *interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ), interleukin-10 (IL-10), IL-6, IL-8, dan IL-1B, sedangkan IL-4 dan IL-5 tetap tidak berubah.<sup>9</sup> TGF- $\beta$  merupakan produk dari makrofag yang telah diaktifkan dan merupakan sitokin paling menarik karena mempunyai fungsi imunoregulator yang besar serta berfungsi ganda.<sup>10</sup> TGF- $\beta$  dapat mengatur berbagai sel imun seperti limfosit, makrofag dan sel dendrit. TGF- $\beta$  memiliki efek immunosupresif kuat pada sel B, sel T-CD41, sel T-CD81, *antigen presenting cell* (APC), dan makrofag. TGF- $\beta$  mengekspresikan produk gen inflamasi dalam menghadapi rangsangan fagositosis basil, sehingga memperkuat respons inflamasi. TGF- $\beta$  berfungsi untuk memediasi penghambatan diferensiasi sel T inisiasi ke sel Th-1.<sup>11</sup> Menurut Kahawita ada beberapa bagian dari bukti peningkatan aktivitas sel T pada pasien lepromatosa polar (LL) dengan ENL, sehingga pada reaksi ENL terjadi peningkatan kadar TGF- $\beta$ .<sup>3</sup>

Sitokin TGF- $\beta$  juga mempunyai aktivitas makrofag

penekan. Hal ini telah dibuktikan dalam penyakit yang disebabkan oleh parasit intraseluler dan pada lesi kulit pasien kusta tipe MB.<sup>12</sup> TGF- $\beta$  merupakan produk yang diaktifkan oleh monosit, di antara sel-sel inflamasi lainnya, yang mempunyai efek imunoregulator.<sup>13</sup> Sitokin TGF- $\beta$  merupakan pro-inflamasi yang ampuh dan immunosupresif, di samping efek pada pertumbuhan sel dan diferensiasi, TGF- $\beta$  memainkan peran dalam penekanan respon sel T, juga menghambat IFN- $\gamma$  dan IL-2, serta memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas kerusakan makrofag dengan menekan produksi antara faktor oksigen reaktif dan nitrogen reaktif yang menyebabkan progresivitas infeksi.<sup>11</sup> Pada saat terjadi reaksi ENL, kadar TGF- $\beta$  meningkat, hal ini berkaitan dengan peran makrofag untuk mendeteksi basil yang dapat difagosit, sehingga akan memperkuat respons imun.<sup>10</sup> Pemberian kortikosteroid dapat menekan produksi TGF- $\beta$ , sehingga kadarnya menurun dan reaksi ENL secara bertahap akan menghilang.

Penelitian ini bertujuan untuk menelaah apakah ada peranan TGF- $\beta$  pada pasien kusta reaksi ENL berulang, di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Lampung dan RS Kusta Dr. Rivai Abdullah Palembang.

## MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan *cross sectional comparative study*, untuk mengetahui peranan kadar serum TGF- $\beta$  pada reaksi ENL berulang. Subjek penelitian ini adalah pasien kusta yang berobat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung dan RS Kusta dr. Rivai Abdullah Palembang, berusia antara 18–60 tahun, telah mendapat pengobatan dengan kortikosteroid selama 2 bulan, tidak sedang menderita penyakit tuberkulosis paru dan diabetes melitus, tidak stres serta tidak sedang hamil dan laktasi. Diagnosis ditetapkan secara klinis dan laboratoris berdasarkan standar WHO. Kedua kelompok dilakukan pemeriksaan kadar serum TGF- $\beta$  dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) memakai kit *Human TGF- $\beta$  Biolegend* (USA) di Laboratorium Leprosy Lembaga Penyakit Tropis Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian dilakukan mulai bulan Agustus sampai dengan November 2015.

Analisis statistik menggunakan uji t-independen, untuk mengetahui perbedaan karakteristik subjek antar kelompok dengan reaksi ENL berulang dan tidak reaksi berulang, serta perbandingan kadar TGF- $\beta$  pada kedua kelompok tersebut.

## HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini, didapatkan kelompok umur <40 tahun lebih banyak dibanding dari kelompok  $\geq 40$  yaitu 16 orang (72,7%), sedangkan pada kontrol sama banyaknya yaitu masing-masing 11 pasien. Pada kedua

kelompok subjek penelitian jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Subjek penelitian dengan tingkat pendidikan SD lebih banyak pada kedua kelompok, masing-masing 50% dan 72,7 %, dan petani merupakan pekerjaan terbanyak, yaitu 10 orang

(45,4%) pada kelompok kasus dan 17 orang (77,3%) pada kelompok kontrol (Tabel 1). Berdasarkan gambar karakteristik subjek tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan anamnesis.

Karakteristik subjek penelitian	Kasus		Kontrol		Nilai p
	f	%	f	%	
Umur					
< 40 tahun	16	72,7	11	50	0,078
≥ 40 tahun	6	27,3	11	50	
Jenis kelamin					
Laki-laki	16	72,7	15	68,2	0,237
Perempuan	6	27,3	7	31,8	
Pendidikan					
SD	11	50	16	72,7	0,043
SMP	3	13,6	2	9,1	
SMA	8	36,4	4	18,2	
Pekerjaan					
Petani	10	45,4	17	77,3	0,256
Buruh/swasta	5	22,7	1	4,5	
IRT	4	18,2	2	9,1	
Tidak bekerja	3	13,6	2	9,1	

Keterangan: f: jumlah

Dalam penelitian ini dinilai juga karakteristik berdasarkan pemeriksaan, yaitu pemeriksaan bakterioskopik indeks bakteri/indeks morfologik (IB/IM) dan tipe kusta

yaitu borderline lepromatosa (BL) dan lepromatosa polar (LL). Pada analisis statistik didapatkan tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok (Tabel 2).

**Tabel 2.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan pemeriksaan fisik dan bakterioskopik.

Karakteristik subjek penelitian	Kasus		Kontrol		p value
	f	%	f	%	
IB/IM					
< 3+/0	16	72,8	21	95,4	0,075
≥ 3+/0	6	27,2	1	4,6	
Tipe kusta					
BL	14	63,4	18	81,8	0,111
LL	8	36,6	4	18,2	

Keterangan: f: jumlah

Hasil pemeriksaan kadar serum TGF-β dengan ELISA pada pasien dengan reaksi ENL berulang didapatkan kadar rerata TGF-β  $62,6 \pm 30,4$  pg/ml, sedangkan pada kontrol kadar rerata TGF-β  $47,2 \pm 23$  pg/ml (Tabel 3).

**Tabel 3.** Perbedaan rerata profil TGF-β pada subjek penelitian.

Variabel	Kelompok	rerata	SD	Min	Mak	Nilai p
TGF-β (pg/ml)	ENL berulang	62,6	30,4	23,3	134,5	0,015
	Tidak berulang	47,2	23	11,6	88	

Dari hasil uji normalitas data didapatkan  $p = 0,200$ , yang berarti, data TGF-β memiliki sebaran yang normal ( $p > 0,05$ ). Pada tabel 3 dapat dilihat bahwa TGF-β secara statistik didapatkan nilai  $p = 0,015$  berarti terdapat perbedaan bermakna kadar TGF-β serum antara pasien kusta dengan reaksi ENL berulang dan tidak berulang ( $p < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini didapatkan 16 orang (72,8%) laki-laki dan 6 orang (27,2%) perempuan, sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan 15 laki-laki dan 7

perempuan. Penelitian ini hampir sama dengan penelitian di India, dengan distribusi jenis kelamin laki-laki pada pasien ENL sebesar 74,2% (Pocatera, 2006). Hal ini dapat dijelaskan karena pasien kusta tipe MB yang rawan terserang ENL terbanyak diderita oleh laki-laki, sehingga ENL secara kumulatif banyak diderita oleh pasien kusta MB laki-laki. Pada perempuan pasien kusta tipe MB, kehamilan dan melahirkan merupakan pencetus timbulnya reaksi ENL.<sup>15</sup>

Berdasarkan umur kelompok dengan reaksi ENL berulang lebih banyak pada umur <40 tahun, yaitu 16 orang (72,7%), sedangkan pada kelompok kontrol umur <40 tahun sama banyaknya dengan > 40 tahun yaitu 11 orang. Pada populasi yang lebih luas pasien kusta yang paling sering terserang ENL terletak pada rentang umur dibawah 40 tahun. Di India prevalensi ENL dibawah 40 tahun adalah 84%.<sup>16</sup> Dengan demikian dalam mengobati pasien kusta tipe MB pada kelompok umur dibawah 40 tahun, sebaiknya diwaspadai timbulnya reaksi ENL, dengan memperhatikan faktor predisposisi lainnya, seperti indeks bakteri dan tipe kusta.

Indeks bakteri merupakan ukuran semi-kuantitatif adanya kuman di dalam tubuh pasien, dan menjadi parameter terjadinya ENL. Merujuk teori terjadinya ENL berdasarkan kompleks imun, salah satu sumber antigen berasal dari kuman *M.leprae* yang ada di tubuh pasien, dicerminkan dengan pengukuran IB.

Pada penelitian ini subjek kusta MB dengan reaksi ENL berulang berdasarkan pemeriksaan bakterioskopik terbanyak pada <3+, dengan tipe BL lebih banyak dibandingkan tipe LL. Hal ini agak berbeda dengan penelitian yang dilakukan di India, Nepal, dan Brazil, pasien LL dan BL dengan 4+ merupakan faktor risiko untuk kejadian ENL.<sup>17</sup> Makin tinggi nilai IB makin besar kemungkinan terjadinya ENL.<sup>4</sup> Pada penelitian Balagon dkk, (2010) pasien kusta tipe LL memiliki kemungkinan untuk menjadi reaksi ENL sebesar 8,4 kali dibandingkan dengan tipe BL. Penelitian Kumar mendapatkan 64,3% pasien kusta mengalami reaksi ENL berulang.<sup>18</sup>

Dalam penelitian ini didapatkan IB terbanyak <3+, hal ini kemungkinan karena ENL yang terjadi pada subjek penelitian ini telah terjadi berulang kali dan telah mendapat pengobatan. Pengobatan dengan MDT merupakan salah satu faktor yang dapat mencetuskan ENL. Hal ini berdasarkan pemikiran terjadinya ENL berkaitan dengan kompleks imun. Pengobatan dengan MDT menyebabkan peningkatan jumlah bakteri yang mati di dalam tubuh pasien, kuman mati ini berperan sebagai antigen yang merangsang terbentuknya antibodi, kemudian akan saling bergabung dan membentuk kompleks imun.

Kompleks imun akan merangsang komplemen, sehingga timbul ENL.<sup>19</sup>

Pada saat reaksi ENL terjadi peningkatan serum TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$ , IL-10, IL-6, IL-8 dan IL-1B, sedangkan IL-4 dan IL-5 tetap tidak berubah.<sup>9</sup> Pada penelitian ini didapatkan kadar TGF- $\beta$  dengan rerata 62,6 30,4 pg/ml, sedangkan kontrol 47 21,6 pg/ml. Penulis mendapatkan kesan bahwa semakin tinggi kadar TGF- $\beta$  dalam tubuh pasien maka semakin rentan penderita tersebut untuk mengalami reaksi ENL berulang. Penelitian ini sama seperti yang didapat oleh Goulart, yaitu kadar TGF- $\beta$  pada pasien kusta dengan reaksi ENL lebih tinggi dibandingkan yang tidak mengalami reaksi.<sup>11</sup>

TGF- $\beta$  merupakan hasil makrofag untuk mengekspresikan produk gen inflamasi dalam menghadapi rangsangan fagositosis, sehingga memperkuat respons inflamasi. Kehadiran TGF- $\beta$  mempunyai peran dalam penekanan respon sel T, juga menghambat INF- $\gamma$  dan IL-2, serta memiliki kemampuan untuk menghambat aktifitas kerusakan makrofag dengan menekan produksi antara faktor oksigen reaktif dan nitrogen reaktif<sup>11</sup>. Pada saat terjadi reaksi ENL kadar TGF- $\beta$  meningkat, hal ini berkaitan dengan peran makrofag untuk mendeteksi basil yang dapat difagosit, sehingga akan memperkuat respons imun.<sup>10</sup>

Uji statistik dengan t-independen didapatkan nilai  $p=0,015$  ( $p<0,05$ ), berarti ada perbedaan yang bermakna kadar TGF- $\beta$  pada pasien kusta dengan reaksi ENL berulang dibandingkan dengan yang tidak reaksi berulang. Peningkatan kadar serum TGF- $\beta$  dengan kejadian ENL berulang menunjukkan adanya peran TGF- $\beta$ , yaitu menghambat aktifitas mikroba dari makrofag, serta berfungsi untuk memediasi penghambatan diferensiasi inisiasi sel T ke sel Th tipe 1.<sup>11</sup>

## SIMPULAN

Pada penelitian ini secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna kadar TGF- $\beta$  pada pasien kusta dengan reaksi ENL berulang dibandingkan dengan tidak reaksi. Peningkatan kadar TGF- $\beta$  pada pasien kusta tipe MB dapat sebagai tanda timbulnya ENL, sehingga untuk deteksi dini diagnosis ENL pada pasien Kusta tipe MB sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar TGF- $\beta$ . Dengan diagnosis reaksi ENL yang lebih awal kita dapat segera memberikan pengobatan sehingga dapat diharapkan prognosis menjadi lebih baik.

Sebagai saran penulis sebaiknya dilakukan penelitian sejenis yang lebih luas mencakup beberapa daerah endemis kusta sehingga dapat diperoleh data dari tiap-tiap daerah berapa besaran kadar TGF- $\beta$  yang menjadi tanda timbulnya reaksi ENL.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fitnes J. Genetics of susceptibility to leprosy (Review). *Genes Immun.* 2002;3:441.
2. Lockwood DNJ, Suneethe L, Sagili KD, Chaduvula MV, Mohammed I, Brakel WV, dkk. Cytokine and protein markers of leprosy reaction in skin and nerves: baseline result for the North Indian INFIR Cohort. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5;12:e1327:1-16
3. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Royal society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2008;102:329 -37.
4. Pocaterra L, Jain S, Reddy R. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11 years cohort study in Hyderabad India. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:868-79.
5. Listiawan M.Y. Perbandingan ekspresi TLR2/1, NF-kB p105/50, N-kB p65 dan TNF-a pada makrofag pasien eritema nodosum leprosum dengan kusta multibasiler sebagai tanda aktivitas kekebalan alamiah. Disertasi. Surabaya Universitas Airlangga, 2011.
6. Naafs B. Current views on Reaction in Leprosy. *Indian J Leprosy.* 2000; 172:97-122.
7. Fava V, Orlova M, Cobat A, Alcais A, Mira A, and Schurr E. Genetic of Leprosy reaction: an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107:1-7.
8. Sampaio EP, Oliveira RB, Davies JW, Neto RBF, Griffin GE, Shattock RJ. T cell-monocyte contact enhances Tumor Necrosis Factor-alpha production in response to *Mycobacterium leprae*. *J Infect Dis.* 2000;182:1463-72.
9. Yamamura M. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science.* 1992;255:12.
10. Goulart MB, Mineo JR, Foss MT. Production of transforming growth factor-beta 1 (TGF-B) by blood monocytes from patient with different clinical forms of leprosy. *Clin Exp Immunol.* 2000;122: 330-4.
11. Gorelik L, Constant S, Flavel RA. Mechanism of transforming growth factor  $\beta$ -induced inhibition of T helper type 1 disorientation. *J Exp Med.* 2001;195;11:1499-505.
12. Silva EA, Iyer A, Ura S, Lauris JR, Naafs B, Das PK, Moreno FV. Utility of measuring serum levels of anti PGL-1 antibody, neopterin and C-reactive protein in monitoring leprosy patients during multidrug treatment and reactions. *Trop Med and Int Med.* 2007;12:1450-8
13. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of Immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$ : the role of T regulatory cells. *Immunol Rev Artic.* 2006;117:433-42.
14. WHO. Guide to eliminate leprosy as public health problem. Geneva. 2000:1-5
15. Jopling WH. Leprosy reaction (reactional states). *Handbook of Leprosy.* Edisi ke-5. India: CBs Publ & distr;1996.h. 82-91.
16. Manandhar R, Master LJW, Roche PW. Risk factor for Erythema Nodosum Leprosum. *Int J Leprosy.* 1999;67: 270 - 8.
17. Walker SL, Lockwood DN. The clinical and immunological features of leprosy. *Brit Med Bull.* 2006;77:108-21.
18. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from North India. *Int J of Leprosy.* 2004;72:125-33.
19. Balagon VF, Gelber RH, Abalos RV. Reactions following completion of 1 and 2 year multidrug therapy (MDT). *Am J Trop Med Hygiene.* 2010;83:637-44.