

PENGUNAAN IMUNOSTIMULAN DALAM BIDANG DERMATOVENERELOGI

Martinus, Triana Agustin, Aida Sofiati Dachlan, Evita Halim Effendi

*Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. CiptoMangunkusumo, Jakarta*

ABSTRAK

Imunitas terdiri atas 2 jenis yaitu imunitas alamiah dan imunitas didapat. Immunomodulator adalah semua obat yang dapat memodifikasi respons imun, menstimulasi mekanisme pertahanan alamiah dan adaptif, dan dapat berfungsi baik sebagai immunosupresan maupun immunostimulan. Immunostimulan atau immunostimulator adalah substansi (obat dan nutrien) yang menstimulasi sistem imun dengan meningkatkan aktivitas komponen sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit. Terdapat beberapa immunostimulan yang digunakan dalam bidang dermatologivenerologi, meliputi levamisol, simetidin, isoprinosin, talidomid, sitokin rekombinan, dan vaksin BCG. Masing-masing obat memiliki mekanisme kerja, indikasi dan efek samping yang berbeda, baik sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi dengan terapi lain. Talidomid memiliki peran sebagai antiinflamasi, immunomodulator, dan antiangiogenik, tergantung dari komponen respons imun yang dipengaruhi. Penggunaan talidomid harus mempertimbangkan rasio manfaat berbanding risiko bagi pasien, khususnya dalam penggunaan jangka panjang. Beberapa obat telah disetujui penggunaannya oleh badan yang berwenang di beberapa negara. Namun masih tetap dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas immunostimulan pada berbagai penyakit kulit dan efek samping yang ditimbulkan dalam penggunaan jangka panjang.

Kata kunci: Immunostimulan, sistem imun

IMMUNOSTIMULANTS IN DERMATOVENEROLOGY

ABSTRACT

Immunity consists of two types; innate and adaptive immunity. Immunomodulators are all drugs that modify immune response. They can stimulate innate and adaptive defence mechanisms, and can be used both as immunosuppressant and immunostimulant. Immunostimulants, also known as immunostimulators, are substances (drugs and nutrients) that stimulate the immune system by inducing activation or increasing activity of any of its components, to fight infection and diseases. There are several immunostimulants that have been used in dermatovenerology, such as levamisole, cimetidine, isoprinosine, thalidomide, recombinant cytokines, and BCG vaccine. Each immunostimulants has mechanisms, indications and adverse effects, both as monotherapy and combination therapy. Thalidomide has roles as anti-inflammatory, immunomodulator, and antiangiogenic, depending on immune response's components that are affected. Long term use of thalidomide in patients must consider benefit versus risk ratio. Some drugs have been approved for use by food and drug administration in several countries. However, we still have to conduct many researchs in order to know their efficacy for dermatological uses, and adverse effects from long term use.

Keywords: Immunostimulant, immune system

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta pusat
Telp: 021-31935383
Email: martinustarina86@gmail.com

PENDAHULUAN

Imunitas terdiri atas 2 jenis yaitu imunitas alamiah (*innate/native*) dan imunitas adaptif (spesifik/didapat).¹ Imunitas alamiah adalah mekanisme pertahanan tubuh yang timbul pertama kali terhadap infeksi. Respons imun ini dengan segera membunuh mikroba, menstimulasi imunitas adaptif, memberi sinyal yang penting untuk memulai respons limfosit B dan T terkait antigen spesifik.^{1,2} Komponen imunitas alamiah meliputi sel epitel, fagosit (neutrofil dan monosit), sel dendrit, sel mast, sel *natural killer* (NK), beberapa jenis limfosit, sistem komplemen, protein plasma, dan sitokin.² Proteksi respons imun alamiah terhadap berbagai jenis mikroba meliputi pertahanan terhadap bakteri-intra dan ekstraselular, jamur, dan virus. Respons inflamasi akut terhadap bakteri ekstraselular dan jamur diperantarai oleh neutrofil, monosit, dan sistem komplemen. Pertahanan terhadap bakteri intraselular diperantarai oleh makrofag dan sitokin, sedangkan pertahanan terhadap virus diperantarai oleh interferon 1 dan sel NK.² Imunitas adaptif berkembang lebih lambat dibandingkan alamiah, memerlukan proliferasi dan diferensiasi limfosit untuk beradaptasi terhadap invasi mikroba, sehingga menghasilkan respons yang lebih efisien ketika menghadapi paparan mikroba yang sama. Terdapat dua jenis imunitas adaptif yaitu humoral dan selular. Imunitas humoral diperantarai oleh antibodi yang diproduksi oleh sel limfosit B, dan berperan sebagai pertahanan terhadap mikroba ekstraselular. Sedangkan imunitas selular diperantarai oleh sel limfosit T, dan berperan sebagai pertahanan terhadap mikroba intraselular.¹

Imunomodulator adalah semua obat yang dapat memodifikasi respons imun dengan menstimulasi mekanisme pertahanan alamiah dan adaptif, dan dapat berfungsi baik sebagai immunosupresan maupun imunostimulan.³ Imunostimulan atau imunostimulator adalah substansi (obat atau nutrisi) yang dapat meningkatkan kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit, dengan meningkatkan aktivitas komponen sistem imun. Berbagai penyakit kulit misalnya infeksi virus dan non-virus, dan tumor kulit dapat diterapi dengan imunostimulan.³

JENIS-JENIS IMUNOSTIMULAN DAN PENGGUNAANNYA DALAM BIDANG DERMATOLOGI DAN VENERELOGI

Levamisol

Levamisol pertama kali digunakan sebagai bahan antihelmintik pada tahun 1969. Obat ini menstimulasi dan mensupresi respons imun terhadap berbagai antigen.⁴ Levamisol bekerja pada limfosit B dan T, walaupun efeknya terhadap limfosit T lebih bermakna berupa aktivasi dan peningkatan motilitas limfosit T, juga meningkatkan fagositosis makrofag, meningkatkan perlekatan dan

kemotaksis neutrofil, serta meningkatkan pembentukan antibodi terhadap berbagai antigen.^{4,5} Levamisol dapat menstimulasi reaksi hipersensitivitas tipe lambat, melalui proliferasi sel *T helper* (Th)1 dan produksi *interleukin* 12 (IL-12), interferon- γ (IFN- γ) dan atau penurunan jumlah produksi Th 2 dengan efek pada IL-4, IL-5 dan IL-10.⁴ Aktivitas IL-2 yang meningkat akan memengaruhi IL-18 untuk menstimulasi produksi IFN- γ sehingga terjadi pergeseran keseimbangan respons imun kearah Th1.⁶ Levamisol juga menekan kadar serum IgE.⁷

Dosis umum levamisol adalah 150 mg/hari selama 2-4 hari setiap minggu atau tiap 2 minggu.⁴ Levamisol bermanfaat untuk penyakit infeksi dan infestasi parasit, terutama pada pioderma kronik rekuren, dan dermatofitosis kronik. Obat ini juga dapat digunakan untuk mengobati pedikulosis dengan dosis 3,5 mg/kgBB/hari selama 10 hari, dan dilaporkan berhasil dalam mengobati *cutaneous larva migrans* pada bayi. Infeksi virus misalnya herpes simpleks rekuren dan herpes neonatal dapat membaik dengan levamisol, serta mempercepat penyembuhan dan menurunkan risiko rawat inap pada herpes zoster dibandingkan dengan plasebo.⁴

Penelitian oleh Bera dkk. (1985) menggunakan levamisol 150 mg tablet tiap 2 minggu bersama dengan obat *multy drug treatment* (MDT) pada 10 pasien kusta tipe *borderline* dan *lepromatosa*, dibandingkan dengan pemberian hanya obat MDT sebagai kelompok kontrol. Setelah 18 bulan, didapatkan penurunan bermakna indeks bakteriologi pada kelompok yang diberikan levamisol.⁴

Levamisol juga digunakan untuk penyakit kulit inflamasi, meliputi akne fulminan, pemfigoid bulosa, psoriasis, ulkus kruris, alopesia areata, liken nitidus, dan dermatosis likenoid, dengan rentang dosis 150 mg/hari satu kali seminggu, sampai 150 mg/hari 2 kali seminggu. Sebuah penelitian buta ganda oleh Lozada (1982), mendapatkan respons parsial atau penuh pada pasien eritema multiforme yang diobati dengan levamisol 150 mg/hari selama 3 hari dengan atau tanpa pemberian prednison.⁴

Parsad dkk. (1999) mendapatkan kombinasi terapi simetidin 30 mg/kgBB/hari dibagi 3 dosis dan levamisol 150 mg 2 hari berturut-turut/minggu, selama 12 minggu, lebih superior daripada hanya simetidin untuk terapi veruka vulgaris, veruka plana, dan veruka plantaris rekalsitrans pada anak dan dewasa.⁸

Zhang dkk. (2009) melakukan penelitian pada 132 pasien urtikaria idiopatik kronik. Kelompok terapi, sebanyak 67 pasien, diberikan levamisol 3x50 mg per hari selama 3 hari berturut-turut setiap 2 minggu dan levosetirizin 5 mg per oral per hari. Kelompok kontrol mendapatkan levosetirizin 5 mg perhari dan plasebo selama 6 minggu. Pada dua minggu terapi, tidak didapatkan perbedaan efektivitas yang bermakna antara kedua kelompok. Namun setelah 6 minggu terapi, terdapat perbedaan efektivitas bermakna antara kelompok terapi dengan kelompok kontrol (76,27% dan 54,39%).⁷

Efek simpan umumnya bersifat ringan, berupa mual, kram abdomen, perubahan rasa kecap, alopesia, artralgia, dan *flu-like syndrome*. Alasan penghentian terapi tersering adalah karena erupsi kulit dan leukopenia. Levamisol tidak mengakibatkan toksisitas ginjal atau hati. Efek simpan yang jarang, namun berpotensi fatal berupa agranulositosis, yang bersifat reversibel jika obat dihentikan. Efek simpan pada kulit mencakup reaksi hipersensitivitas tipe I dan III, erupsi likenoid, *fixed drug eruption*, ulkus tungkai, dan *necrotizing vasculitis*.⁴

Simetidin

Peran simetidin terhadap efek imunologis berbagai penyakit, dan efektivitas monoterapi simetidin terhadap penyakit kulit masih harus dibuktikan lebih lanjut. Namun, simetidin tampak paling efektif apabila digunakan sebagai kombinasi dengan obat lain.⁹ IL-12 akan meningkatkan aktivitas sel NK dan produksi IFN- γ , sehingga mengakibatkan pergeseran respons imun ke arah Th1. Simetidin juga meningkatkan aktivitas *Antigen-presenting cell* (APC) sel dendritik.¹⁰

Simetidin dilaporkan memiliki efek terapi bervariasi untuk beberapa penyakit kulit dengan dosis secara umum adalah 800-1.600 mg/hari, sebagai dosis tunggal atau terbagi selama 4-8 minggu. Bukti klinis pertama manfaat simetidin pada melanoma terdapat pada tiga kasus melanoma maligna rekuren yang diobati dengan kombinasi kumarin 100 mg/hari dan simetidin 1.000 mg/hari. Terdapat regresi cepat lesi melanoma dan perbaikan kondisi klinis. Namun pada kasus lain, terjadi perburukan lesi melanoma setelah pemberian kombinasi kumarin dan simetidin dengan dosis yang sama.¹⁰

Mullen dkk. (2005) menggunakan simetidin pada 216 pasien veruka plantaris anak dan dewasa dengan dosis 25-40 mg/kgBB/hari (anak) dan 20 mg/kgBB/hari (dewasa). Keberhasilan pengobatan ditemukan pada semua usia sebesar 84,3%. Rerata durasi keberhasilan terapi adalah 6,1 minggu pada anak, dan 7,9 minggu pada dewasa. Dua belas pasien (7,2%) mengalami rekurensi.¹¹ Simetidin juga bermanfaat untuk terapi kondilomata akuminata ekstensif dan perigenital dengan dosis 30-40 mg/kgBB; lesi menghilang dalam 24 bulan pengobatan.¹²

Sharma (1998) melaporkan penggunaan simetidin dengan dosis 40 mg/kgBB/hari terbagi dalam 4 dosis untuk terapi molusum contagiosum pada anak dan dewasa. Didapatkan 2 pasien, dengan 60 lesi, dan 200 lesi; seluruh lesi menghilang dalam 6 minggu.¹³ Namun penelitian oleh Cunningham dkk. (1998) menemukan bahwa simetidin dengan dosis 40 mg/kgBB/hari terbagi dalam 2-3 dosis tidak efektif untuk menghilangkan lesi molusum pada anak usia 10 bulan-8 tahun.¹⁴ Untuk dermatografisme simtomatik, kombinasi klorfeniramin dan simetidin tampak efektif. Simetidin juga dapat meningkatkan masa laten urtikaria yang diinduksi panas.⁹

Efek simpan meliputi pusing dan somnolen ringan pada dosis 800-1.600 mg/hari, gangguan gastrointestinal, ginekomastia (terapi lebih dari 1 bulan), peningkatan serum transaminase yang reversibel dan terkait dosis, serta peningkatan kreatinin plasma. Simetidin juga dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas tipe lambat, *fixed drug eruption*, eritema multiforme, dan *toxic epidermal necrolysis* (TEN).⁹

Isoprinosin (*inosine pranobex/inosine dimepranol acedoben*)

Isoprinosin menunjukkan efek antivirus, dan aktivitas imunostimulan, efektif pada infeksi virus herpes, dan infeksi virus lain.¹⁵ Isoprinosin dapat menstimulasi diferensiasi sel T menjadi sel T helper dan sel T sitotoksik, meningkatkan produksi IL-1, IL-2, IFN- γ , IL-12, dan fungsi sel NK. Obat ini juga menurunkan produksi IL-3 dan IL-4, menstimulasi diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma serta meningkatkan produksi antibodi, sehingga meningkatkan respons imun humoral. Isoprinosin dapat menghambat replikasi beberapa virus RNA dan DNA pada kultur jaringan, termasuk virus herpes simpleks.¹⁶

Georgala dkk. (2006) meneliti 38 perempuan kulit putih Eropa berusia 20-43 tahun, dengan kondilomata akuminata serviks yang refrakter terhadap terapi konvensional. Pada penelitian tersebut dibandingkan kelompok terapi dengan inosiplex (isoprinosin) 50 mg/kgBB tiap hari selama 12 minggu, dengan kelompok kontrol menggunakan plasebo. Pada kelompok terapi didapatkan 4 subjek dengan respons lengkap, 7 subjek dengan respons parsial, dan 6 subjek tanpa respons. Pada kelompok kontrol didapatkan 3 dengan respons parsial dan 16 tanpa respons.¹⁷ Pada tahun yang sama, Georgala dkk. meneliti penggunaan inosiplex untuk pengobatan alopesia areata. *Randomized placebo-controlled study* dilakukan pada 32 subjek usia 16-48 tahun dengan alopesia areata rekalsitrasi. Kelompok terapi mendapat inosiplex 50 mg/kgBB/hari dalam 5 dosis selama 12 minggu, dibandingkan dengan kelompok plasebo. Studi ini menemukan bahwa pada kelompok terapi, 33,3% mengalami remisi total, 53,3% respons parsial, 13,3% tanpa respons. Pada kelompok plasebo, 28,5% mengalami respons parsial, dan 71,4% tanpa respons ($p < 0,01$).¹⁸

You dkk. (2015) melakukan penelitian buta ganda, penggunaan *inosine pranobex* dibandingkan dengan asiklovir pada 288 pasien dengan herpes labialis atau herpes genitalis rekuren. Kelompok pertama diberikan kombinasi *inosine pranobex* 4x1 gram perhari dan plasebo, sedangkan kelompok kedua diberikan asiklovir 5x200 mg perhari dan plasebo. Studi ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna untuk skor gejala klinis pada hari ke-3 dan ke-5 pengobatan pada kedua kelompok. Namun didapatkan angka kejadian rekurensi herpes genitalis selama *follow-up* 3 bulan lebih

rendah pada kelompok inosine pranobex, dan insidens hiperurisemia lebih tinggi pada kelompok *inosine pranobex*.¹⁹

Efek simpang bersifat ringan. Terdapat peningkatan bermakna kadar asam urat serum akibat degradasi *inosine pranobex* menjadi asam urat selama metabolisme purin. Namun peningkatan ini bersifat reversibel, dan kadar asam urat akan kembali normal apabila obat dihentikan.¹⁹

Talidomid

Talidomid adalah derivat asam glutamat sintetis.¹⁹ Talidomid berperan sebagai antiinflamasi, imunomodulator, dan antiangiogenik dengan fungsi imunostimulan dan immunosupresan, tergantung dari komponen respons imun yang dipengaruhi. Efek antiangiogenik didapatkan dari inhibisi *vascular endothelial growth factor* (VEGF).²⁰

Pada sindrom Behcet pemberi talidomid menyembuhkan lesi orogenital dengan cepat dan bermakna, rekurensi lebih ringan dan singkat. Dosis diberikan 400 mg/hari selama 5 hari pertama, dilanjutkan 200 mg/hari selama 15-60 hari.²⁰ Kombinasi talidomid dengan *narrowband UVB* (NB UVB) menimbulkan respons terapeutik yang baik untuk prurigo nodularis.²¹

Dosis talidomid sebanyak 200-1.000 mg/hari selama 4-6 bulan bermanfaat untuk mengobati kasus *Graft versus host disease* (GVHD) yang resisten terhadap prednison dan siklosporin. Peran talidomid adalah melalui jalur pengenalan antigen dalam menurunkan regulasi respons limfosit.²² Talidomid 50-150 mg/hari menyebabkan regresi lesi liken planus oral dan liken planopapularis rekalsitrasi. Dosis 300 mg/hari diperlukan untuk liken planus oral, generalisata yang refrakter dan mencegah rekurensi.²⁰ Pada sarkoma Kaposi terkait AIDS yang diterapi dengan talidomid dosis 100 mg/hari sampai 1.000 mg/hari, terjadi penurunan jumlah satuan DNA *human herpes virus 8*.²⁰ Talidomid 200 mg/hari dapat mengurangi rasa gatal pada pruritus refrakter kronik, melalui penurunan persepsi stimulus, penurunan rasio CD4:CD8, supresi produksi TNF- α dan *nuclear factor-k β* (NF-k β), dan/atau modulasi saraf perifer. Talidomid juga dapat memengaruhi serabut saraf tipe C tidak bermielin yang berhubungan dengan jalur rasa gatal.²³

Daly dkk. (2000) melakukan penelitian mengenai efek antipruritus talidomid pada 11 pasien psoriasis, dermatitis, prurigo nodularis, pruritus senilis, dan sirosis biliaris primer. Rasa gatal dievaluasi dengan *visual analog scale* (VAS), dan garukan pada malam hari. Terdapat pengurangan rasa gatal ($p < 0,05$) dan garukan ($p < 0,02$) setelah pemberian talidomid 200 mg selama 2 hari, tanpa perbaikan penyakit yang mendasari.²⁴ Beberapa laporan kasus melaporkan efektivitas talidomid pada pioderma gangrenosum (PG) yang tidak responsif terhadap terapi lain. Satu kasus PG terkait sindrom mielodisplastik mengalami perbaikan lesi ulserovegetatif yang bermakna setelah 4 bulan pemberian terapi kombinasi IFN- $\alpha 2a$ dan talidomid 200 mg/hari. Kasus lain PG yang tidak

responsif dengan metilprednisolon, menunjukkan respons penyembuhan lengkap setelah diberikan talidomid dosis 100-200 mg/hari selama 10 minggu.²⁵

Efek simpang talidomid yang umum ditemukan meliputi teratogenisitas, somnolen, neuropati perifer, konstipasi, ruam kulit, trombo-emboli, dan pusing. Malformasi fetus yang serius meliputi tidak adanya telinga, tuli, hipoplasia atau tidak ada lengan (*phocomelia*) terutama pada radius dan ibu jari, defek tibia dan femur, malformasi jantung, usus, uterus dan kandung empedu.^{20,22} Efek simpang lain yang jarang meliputi xerostomia, neutropenia, TEN/SSJ, trombosis vena dalam, hipotiroidisme, ketidakteraturan menstruasi, disfungsi seksual pria, hiper/hipoglikemia, astenia, tremor, edema perifer, pruritus, kerontokan rambut, demam, dan bradikardia.^{20,22}

PENUTUP

Terdapat berbagai pilihan imunostimulan yang dapat digunakan dalam bidang dermatovenereologi. Beberapa obat telah disetujui penggunaannya oleh badan yang berwenang di beberapa negara sebagai terapi untuk beberapa kelainan kulit. Penggunaan talidomid harus mempertimbangkan rasio manfaat berbanding risiko bagi pasien, khususnya dalam penggunaan jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Introduction to the immune system. Dalam: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, penyunting. Basic immunology functions and disorders of the immune system. Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.h.1-22.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Innate immunity. Dalam: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, penyunting. Basic immunology functions and disorders of the immune system. Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.h.23-48.
3. Patil US, Jaydeokar AV, Bandawane DD. Immunomodulators: a pharmacological review. *Int J Pharm Sci*. 2012;4:30-6.
4. Scheinfeld N, Rosenberg JD, Weinberg JM. Levamisole in dermatology a review. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:97-104.
5. Sanchez MR. Miscellaneous treatments: thalidomide, potassium iodide, levamisole, clofazimine, colchicine, and D-penicillamine. *Clinics in Dermatology*. 2000;18:131-45.
6. Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunol*. 2000;100:217-24.
7. Zhang H, Shan C, Hua Z, Zhao P, Zhang H. Treatment of chronic idiopathic urticarial with levamisole: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *J Int Med Res*. 2009;37:1167-72.
8. Parsad D, Saini R, Negi KS. Comparison of combination of cimetidine and levamisole with cimetidine alone in the treatment of recalcitrant warts. *Australas J Dermatol*. 1999;40:93-5.
9. Scheinfeld N. Cimetidine: a review of recent developments and reports in cutaneous medicine. *Dermatol Online J*. 2003;9:4.

10. Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP. Repurposing drugs in oncology (ReDO)-cimetidine as an anticancer agent. *Ecancer*. 2014;8(485):1-23.
11. Mullen BR, Guiliiana JV, Nesheiwat F. Cimetidine as a first-line therapy for pedal verruca. *J Am Ped Med Assoc*. 2005;95:229-34.
12. Franco I. Oral cimetidine for the management of genital and perigenital warts in children. *J Urol*. 2000;164:1074-5.
13. Sharma AK. Cimetidine therapy for multiple molluscum contagiosum lesions. *Dermatol*. 1998;197:194-5.
14. Cunningham BB, Paller AS, Garzon M. Inefficacy of oral cimetidine for nonatopic children with molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol*. 1998;15:71-2.
15. Lasek W, Janyst M, Wolny R, Zapala L, Bocian K, Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015;65:171-80.
16. Petrova M, Jelev D, Ivanova A, Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30:223-8.
17. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala C, Rigopoulos D. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. *BJOG*. 2006:1088-91.
18. Georbala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala K, Stavropoulos PG. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:422-4.
19. You Y, Wang L, Li Y, Wang Q, Cao S, Tu Y, dkk. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of reccurent herpes labialis and reccurent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol*. 2015;42:596-601.
20. Hasan I, Dorjay K, Anwar P. Thalidomide in dermatology: revisited. *Indian J Dermatol*. 2015;60:213.
21. Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin*. 2010;28:577-86.
22. Van de Poel MH, Pasman PC, Schouten HC. The use of thalidomide in chronic refractory graft versus host disease. *Neth J Med*. 2001;59:45-9.
23. Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:363-9.
24. Daly BM, Shuster S. Antipruritic action of thalidomide. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:24-5.
25. Federman GL, Federman DG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:842-4.