

REAKSI REVERSAL PADA KUSTA TIPE *BORDERLINE* PADA PASIEN DENGAN RIWAYAT MENDAPATKAN OBAT RIFAMPISIN, OFLOKSASIN DAN MINOKSIKLIN

Ramona Dumasari Lubis, Tengku N. Dayang, Mila Darmi

*Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK Universitas Sumatra Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan*

ABSTRAK

Kusta merupakan penyakit infeksi kronik yang disebabkan oleh Mycobacterium leprae. Keadaan ini biasanya menyerang kulit dan saraf tepi. Reaksi kusta dapat terjadi sebelum, saat, atau setelah menyelesaikan terapi dan dapat menyebabkan kerusakan saraf. Seorang pasien laki-laki berusia 40 tahun, dengan keluhan bercak merah yang tidak nyeri, gatal, ataupun mati rasa, pada seluruh tubuh sejak 6 bulan yang lalu. Riwayat pengobatan rifampisin, ofloksasin, minoksiklin (ROM) selama 1 bulan, tetapi mengeluhkan bercak semakin bertambah banyak dan membesar. Pada pemeriksaan dermatologis didapatkan plak eritematosa multipel, berukuran numular hingga plak, berbatas tegas, di area wajah, dada, punggung, perut, ekstermitas bawah, dan tangan bilateral. Lesi tersusun asimetris dan disertai lesi punch out. Ditemukan claw hand pada jari kelima tangan kiri, pembesaran saraf ulnar, dan tibialis posterior. Pada pemeriksaan sayatan kulit ditemukan basil tahan asam (BTA) dengan rerata indeks bakteri +1 dari kedua cuping telinga, lesi tangan bilateral, dan ekstermitas bawah. Pasien didiagnosis sebagai kusta tipe borderline borderline dengan reaksi reversal yang diduga dicetuskan terapi ROM.

Kata kunci: kusta borderline borderline, reaksi reversal

REVERSAL REACTION IN A BORDERLINE BORDERLINE LEPROSY PATIENT WITH HISTORY OF RIFAMPICIN, OFLOXACIN AND MINOCYCLIN TREATMENT

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by Mycobacterium leprae. It usually affects the skin and peripheral nerves. Leprosy reactions can occur before, during, or after completing the treatment and cause nerve damage. A 40-year-old man, came with red patches, that neither painless, itchy, nor numb, all over his body since the past six months. He had been treated with multidrug therapy consisted of rifampicin, ofloxacin, and minocycline (ROM) for about a month. However, he noticed that the patches enlarged and increased in number. A dermatological examination revealed that there were multiple erythematous plaques, sharply demarcated on the face, chest, back, abdomen, lower extremities, and both hands. They were asymmetrically distributed and accompanied by multiple punched out lesions. The 5th finger of the left hand was clawed. The ulnar and posterior tibial nerve were enlarged. A Slit skin smear from the lesion showed acid-fast bacilli with a bacteriological index of +1 from both ear lobes, both hands, and lower exetremities. The patient was diagnosed with borderline borderline leprosy with reversal reaction, which may be provoked by ROM.

Korespondensi:

Jl. Bunga Lau 17, Medan
Telp: 08126004010
Email: ramona_lubis@yahoo.com

Keywords: Borderline borderline leprosy, midborderline leprosy, reversal reaction

PENDAHULUAN

Kusta merupakan penyakit infeksi kronik yang disebabkan *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Kusta menyerang kulit dan saraf tepi, serta otot, mata, tulang, testis, dan organ dalam lainnya, kecuali sistem saraf pusat.¹ Manifestasi klinis mencakup lesi kulit, keterlibatan saraf tepi berupa baal atau kelemahan motorik, atau ulkus yang tidak nyeri serta sulit sembuh pada tangan dan kaki.² Pada tahun 2016, terdapat 11.755 kasus baru kusta dari 258.704.986 penduduk Indonesia.³

M. leprae merupakan basil tahan asam (BTA), Gram positif, obligat intrasel, dan sulit dibiakkan.⁴ Penularan kemungkinan besar melalui inhalasi, kontak langsung, kandungan, air susu ibu, dan trauma.¹ Diagnosis kusta dapat ditegakkan jika pasien memenuhi setidaknya satu dari tanda kardinal, yaitu lesi kulit yang mati rasa, penebalan saraf dengan fungsi saraf abnormal, dan ditemukannya BTA pada *slit-skin smear*.^{2,3} World Health Organization (WHO) mengklasifikasikan kusta berdasarkan jumlah lesi kulit dan keterlibatan saraf tepi. Kusta pausibasiler (PB) menimbulkan lesi kulit dengan jumlah kurang dari 5 dan atau keterlibatan satu saraf tepi. Kusta multibasiler (MB) melibatkan lebih dari lima lesi dan atau keterlibatan lebih dari satu saraf tepi. Klasifikasi lainnya, yaitu klasifikasi Ridley-Jopling, membagi kusta menjadi *tuberculoid leprosy* (TT), *borderline tuberculoid* (BT), *borderline borderline* (BB), *borderline lepromatous* (BL), and *lepromatous leprosy* (LL).^{1,4}

Kusta tipe BB merupakan bentuk yang paling tidak stabil, dengan gambaran klinis berupa lesi *punched out* atau tampilan menyerupai keju Swiss, yaitu terdapat lesi anular dengan batas dalam dan luar yang tegas, plak besar dengan kulit normal di dalam lesi. Kerusakan saraf pada tipe kusta ini beragam. Pada apusan sayatan kulit, dapat ditemukan BTA.^{1,4} Kusta juga disebut juga sebagai *the greatest imitator* karena gambaran klinis yang beragam. Berdasarkan rekomendasi WHO, *multidrug therapy* (MDT) digunakan untuk pengobatan kusta.²

Reaksi kusta merupakan episode inflamasi akut pada perjalanan penyakit kusta yang kronik.¹ Reaksi dapat terjadi sebelum, saat, atau sesudah terapi selesai.^{2,5} Keadaan ini merupakan penyebab utama kerusakan saraf pada sebagian besar pasien kusta. Terdapat dua tipe reaksi kusta, yaitu reaksi tipe 1 (reaksi reversal atau RR) dan reaksi tipe 2 (eritema nodosum leprosum atau ENL).¹ Penyebab reaksi hingga saat ini belum dipahami sepenuhnya. Terdapat beberapa faktor pencetus yang berperan penting dalam reaksi, antara lain stres psikologis, kehamilan, imunisasi, anemia, penyakit infeksi, malnutrisi dan kelelahan.^{1,5} Saat memulai pengobatan MDT dapat timbul reaksi akibat peningkatan dan pelepasan antigen bakteri.^{1,5}

Reaksi tipe 1 biasanya muncul pada pasien dengan spektrum *borderline* (BT, BB, BL) karena termasuk dalam tipe yang tidak stabil. Reaksi ini muncul terutama pada saat terapi karena peningkatan imunitas selular yang

bersifat mendadak, hingga menyebabkan respons inflamasi terhadap kulit dan saraf.^{1,2} Secara klinis, reaksi tipe 1 menunjukkan inflamasi pada lesi yang telah ada, menjadi merah, bengkak, mengkilat dan hangat, dapat juga terjadi penambahan lesi baru dalam waktu singkat. Lesi biasanya tidak nyeri tetapi kadang terasa tidak nyaman. Pada saraf dapat terjadi inflamasi berupa neuritis akut atau dapat berupa *silent neuropathy*. Keterlibatan mata jarang terjadi dan jika ada berupa anastesi kornea dan *lagophthalmos*.^{2,5} Reaksi tipe 2 berupa nodus eritematosa yang terletak di subkutan, nyeri, dan lebih sering timbul di wajah dan ekstensor tangan dan kaki. Gejala sistemik yang dapat menyertai berupa demam dan malaise, serta keterlibatan mata bagian dalam (iritis atau iridosiklitis).^{5,6}

Tujuan tata laksana reaksi tipe 1 adalah untuk mengatasi inflamasi yang terjadi dan mencegah reaksi berikutnya. Tata laksana reaksi yang ringan berupa analgesik atau antipiretik. Pasien dianjurkan untuk tetap melanjutkan MDT, mencegah faktor pencetus dan menggunakan obat untuk mengatasi reaksi. Tata laksana reaksi tipe 1 yang berat biasanya menggunakan kortikosteroid, mulai dengan prednison dosis 40-60 mg per hari pada pagi hari dan diturunkan perlahan setiap 2 minggu sesuai perbaikan klinis.²

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki 40 tahun, datang ke Divisi Kusta RS H. Adam Malik Medan dengan keluhan utama bercak merah yang tidak nyeri, gatal, ataupun mati rasa di seluruh tubuh sejak 6 bulan yang lalu. Awalnya, bercak merah muncul hanya pada lengan kanan, kemudian pasien memutuskan untuk berobat ke dokter dan mendapatkan krim yang pasien lupa namanya dan bercak tersebut menghilang. Setelah itu, bercak kembali muncul di lokasi yang sama, dan bertambah di tempat lain hingga menyebar ke seluruh tubuh. Pasien kemudian kembali berobat ke dokter tersebut dan didiagnosis sebagai kusta. Pasien mendapatkan pengobatan berupa rifampisin, ofloksasin dan minoksiklin (ROM) (pasien tidak mengerti mengapa diberikan rejimen pengobatan tersebut karena tidak dijelaskan oleh dokter bersangkutan) setiap hari. Setelah satu bulan terapi, pasien mengeluhkan demam dan bercak merah bertambah pada wajah, tangan, badan dan kedua kaki. Pasien belum pernah mendapatkan MDT sebelumnya. Tidak terdapat riwayat alergi dan pasien menyangkal penggunaan obat lain. Riwayat keluarga dengan keluhan yang sama disangkal. Terdapat tetangga di lingkungan rumah pasien yang menderita kusta. Pada pemeriksaan fisik, keadaan umum pasien tampak baik, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 120/70 mmHg, nadi 84 kali/menit, frekuensi napas 18 kali/menit, suhu tubuh 37,4°C dan status gizi baik. Pada pemeriksaan dermatologis ditemukan plak eritematosa, multipel, ukuran numular hingga plak, berbatas tegas, pada wajah, tangan bilateral, punggung, dada, perut, paha bilateral, dan tungkai bilateral yang tersusun asimetris dan disertai beberapa lesi *punched out*.



Gambar 1. Pada kunjungan pertama. Plak eritematosa multipel, ukuran numular hingga plak dengan lesi *punched out* multipel pada area muka, dada, perut, punggung, ekstremitas atas dan bawah. (A, B dan C). *Claw hand* pada jari kelima tangan kiri. (D)

Pada inspeksi, ditemukan *clawing* pada jari kelima tangan kiri. Pada pemeriksaan fungsi sensorik tidak ditemukan hipestesia atau anestesia. Pada fungsi motorik tidak terdapat kelemahan otot. Pemeriksaan saraf perifer menunjukkan bahwa saraf ulnaris dan tibialis posterior menebal disertai rasa nyeri tekan konsistensi keras. Pada pemeriksaan apusan sayatan kulit ditemukan BTA dengan indeks bakteri +1. (Setau kami untuk IB +1 tidak perlu dicantumkan IM, karena perhitungan IM memiliki syarat jumlah minimal kuman 100 BTA sehingga pada IB +1 harus melihat lebih dari 1000 LP untuk menemukan 100 BTA). Diagnosis banding pasien ini adalah kusta *borderline borderline* dengan reaksi tipe 1. Berdasarkan telaah, pasien didiagnosis sebagai kusta MB tipe *borderline borderline* dengan reaksi kusta tipe 1.^{1,2,5}

Tata laksana pasien mencakup edukasi mengenai penyakit dan pengobatan. Pengobatan pasien diubah menjadi MDT MB 1 blister untuk 28 hari dan tablet vitamin B kompleks satu kali sehari. Pasien juga diedukasi mengenai cara penggunaan obat. Tata laksana untuk reaksi adalah prednison 1 x 40 mg setiap pagi. Pasien juga dianjurkan untuk mengonsumsi makanan yang bergizi, istirahat cukup, konsumsi obat teratur dan kontrol setiap bulan. Untuk tatalaksana *claw hand*, kami menyarankan pasien untuk merendam tangannya dalam air hangat di pagi hari dan mengoleskan minyak kelapa atau minyak zaitun. Pasien diminta untuk kembali kontrol 2 minggu kemudian, untuk menurunkan dosis prednison.



Gambar 2. Setelah 6 bulan terapi dengan MDT MB, Makula hiperpigmentasi multipel, ukuran numular hingga plak pada area fasialis, toraks, abdomen, vertebra, ekstremitas atas dan bawah. (A-F).

DISKUSI

Diagnosis kusta tipe MB dengan reaksi tipe I pada pasien ini ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan dermatologis dan pemeriksaan BTA. Pada pasien didapatkan lesi kulit semakin banyak setelah minum ROM, terdapat riwayat kontak dengan pasien kusta dan terdapat *claw hand* serta penebalan saraf ulnaris dan tibialis posterior. Diagnosis kusta biasanya ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik dan didukung oleh pemeriksaan apusan sayatan kulit. Pada pasien ini ditemukan penebalan saraf tepi disertai gangguan fungsi saraf dan terdapat BTA di dalam pemeriksaan *slit skin smear*, yang merupakan tanda kardinal kusta.² Bertambahnya plak eritematosa setelah pengobatan ROM, sesuai dengan gejala pada reaksi tipe 1. Inflamasi setempat pada kulit dapat ditemukan berupa lesi yang lebih merah dan menonjol, atau lesi baru dan neuritis. Gejala sistemik berupa demam terkadang dapat ditemukan.^{6,7}

Pada pemeriksaan dermatologis, terdapat plak eritematosa, multipel ukuran numular hingga plak, terbatas tegas pada wajah, brakialis dekstra dan sinistra, punggung, dada dan abdomen, femoralis dekstra dan sinistra yang tersebar secara asimetris dan diikuti dengan beberapa lesi *punched out*. Lesi *punched out* merupakan lesi yang khas kusta tipe *borderline borderline*. Pada pemeriksaan apusan kerokan kulit didapatkan BTA dengan indeks bakteri +1.^{1,4}

Karakteristik kusta tipe multibasilar (MB), yakni ditemukan lesi kulit dengan jumlah lebih dari lima dan/atau keterlibatan lebih dari satu percabangan saraf dengan gangguan fungsi neurologis.^{2,4} Reaksi reversal paling sering terjadi pada kusta tipe *borderline* (BT, BB, BL). Reaksi reversal terjadi secara mendadak, kapan saja, sebelum, selama masa pengobatan, atau 3 tahun setelah *release from treatment* (RFT), timbul pada lesi lama dan atau lesi baru menjadi inflamasi, merah dan bengkak, serta terjadi kerusakan saraf yang mendadak.^{2,5}

Pasien ini membawa obat yang diberikan oleh dokter sebelumnya, yaitu ROM dan telah meminumnya selama 1 bulan. Berdasarkan WHO 7th Expert Committee on leprosy merekomendasikan. ROM secara intermiten dengan 12-24 dosis per bulan pada kusta tipe MB. Data telaah sistematis

yang dilakukan oleh Setia dkk. mengenai ROM, menunjukkan bahwa reaksi dapat terjadi di kedua grup pengobatan MDT-MB maupun ROM. Terdapat satu studi yang menyatakan bahwa kasus reaksi dua kali lebih besar pada ROM dibandingkan dengan MDT-MB. Kombinasi ROM multipel *versus* MDT pada pasien MB, belum memberikan informasi yang cukup untuk menyimpulkan efikasi terapi ROM pada kusta tipe MB.¹⁰ Akan tetapi, pada pasien ini diberikan regimen yang kurang tepat dengan mengkonsumsi ROM setiap hari selama 1 bulan, sehingga kemungkinan reaksi dapat terjadi akibat salah cara pemberian obat. Pada penelitian Moestopo dkk. di Bandung yang membandingkan efektivitas terapi MDT MB dan ROM menunjukkan penurunan indeks morfologi yang bermakna pada kedua cara pengobatan akan tetapi lebih bermakna pada ROM. Ofloksasin dan minosiklin memiliki efek bakterisidal yang kuat dibandingkan dapson dan klofazimin yang bersifat bakteriostatik terhadap *M. leprae* sehingga ofloksasin dan minosiklin dapat lebih cepat mengeliminasi *M. leprae* secara signifikan.¹¹ Hal ini yang mendasari terjadinya reaksi kusta tipe 1 pada pasien ini. Hingga saat ini, pedoman WHO 2018 untuk diagnosis, terapi dan pencegahan terhadap kusta masih menggunakan MDT-MB sebagai pengobatan lini pertama.¹²

Pada kusta tipe MB, MDT terdiri atas rifampisin 600 mg, dapson 100 mg, dan klofazimin 300 mg pada hari 1, diikuti dengan dapson 100 mg dan klofazimin 50 mg pada hari 2-28 sebanyak 12 dosis selama 12 bulan. Vitamin B1, B6, dan B12 dapat diberikan sebagai terapi adjuvan.^{1,2} Pasien ini diberikan MDT MB 1 blister untuk 28 hari dan vitamin B kompleks dua kali sehari. Pasien kusta biasanya mengeluhkan kulit yang kering akibat kerusakan saraf autonom, sehingga diberikan pelembab berupa krim urea 10%.² Jika kusta dapat diterapi lebih dini maka kecacatan dapat dihindari. Prinsip tata laksana reaksi kusta adalah untuk mengatasi reaksi, dengan imobilisasi, analgesik dan obat anti-kusta. Pemberian prednison harus dimulai pada dosis tinggi yaitu 40 mg/hari (1x8 tablet) di pagi hari setelah makan. Kemudian dosis dikurangi sebanyak 5-10 mg setiap 2 minggu hingga mencapai dosis 5 mg.

Secara umum prognosis pasien ini baik. Meskipun beberapa obat anti-kusta dapat menyebabkan efek samping, misalnya hiperpigmentasi pada kulit, yang disebabkan oleh klofazimin, atau anemia akibat dapson.^{1,2} Efek samping ini bersifat sementara dan akan menghilang setelah obat dihentikan. Pengobatan pada reaksi kusta pasien dengan menggunakan obat anti-kusta dan menghindari faktor pencetus reaksi, diharapkan akan dapat mengobati reaksi dan penyakit kustanya.^{2,5} Pasien mengalami perbaikan setelah diobati, dan hingga kunjungan terakhir pasien tidak mengalami reaksi lagi.

SIMPULAN

Reaksi kusta dapat timbul sebelum, saat dan setelah pengobatan kusta. Pengobatan dapat menimbulkan reaksi akibat peningkatan dan pelepasan antigen bakteri. Insidens reaksi pada pasien kusta dengan obat ROM lebih tinggi dibandingkan pengobatan dengan MDT-MB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thorat DM, Sharma P. Epidemiology. Dalam: Kar HK, Kumar B, penyunting. IAL Textbook of Leprosy. Edisi ke-1. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers;2010.h.24-31.
2. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Program Pengendalian Penyakit Kusta. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2014.
3. Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta: Pusat data dan informasi Kementerian Kesehatan RI. 2017
4. Salgado CG, Brito AC, Salgado UI, Spencer JS. Leprosy. In: Kang S, Amagai , Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editors. Fitzpatrick's Dermatology 9th Ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2019: 2892-924
5. Kumar A, Chadha KV. Training Manual for Medical Officers. National Leprosy Eradication Programme. Central Leprosy Division, New Delhi and Central Leprosy Teaching & Research Institute, Chengalpattu, TN Directorate General of Health Services, Ministry of Health and Family Welfare. New Delhi. 2019
6. Raffe SF, Thapa M, Khadge S, Tamang K, Hagge D, Lockwood DNJ. Diagnosis and treatment of leprosy reactions in integrated services – the patients perspective in Nepal. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(3):e2089. doi: 10.1371/journal.pntd.0002089.
7. Bilik L, Demir B, Cicek D. Leprosy Reactions. Dalam: Ribon W, penyunting. Hansen's Disease-The Forgotten and Neglected Disease. 2019.h81-8 DOI: 10.5772/intechopen.72481.
8. Walker SL, Lockwood NJ. The clinical dan immunological features of leprosy. Br Med Bull. 2006; 77:103-21.
9. Naafs B, van Hees CLM. Leprosy type 1 reaction. Clin Dermatol. 2016. 34:37-50.
10. Setia MS, Shinde SS, Jerjani HR, Boivin JF. Is there a role for rifampicin, ofloxacin and minocycline (ROM) therapy in the treatment of leprosy? Systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2011;16(12):1541-51. doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02873.x
11. Moestopo O, Gunawan H, Dahlan A. Comparison of effectiveness between rifampicin, ofloxacin-minocycline regimen and multidrug therapy-world health organization in multibacillary leprosy patients. AMJ. 2016;3:661-5.
12. Cooreman E, Gillini L, Pemmaraju V, Shridar M, Tisocki K, Ahmed MJ, et al. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. New Delhi : World Health Organization. 2017.