KEGAGALAN TERAPI PADA KUSTA TIPE LEPROMATOSA DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHINYA: SEBUAH LAPORAN KASUS PADA ANAK

Joanne Natasha, Sri Linuwih Menaldi, Melani Marissa, Rizka Farah Hilma*

Departemen Dermatologi dan Venereologi,
FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Temuan kasus baru kusta pada anak merupakan indikator yang menandakan transmisi penyakit masih berlangsung. Pengobatan jangka panjang menyebabkan tata laksana kusta menjadi tantangan tersendiri, terutama pada anak yang seringkali mengonsumsi obat secara tidak teratur. Kurangnya kepatuhan dalam mengonsumsi obat kusta dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi multidrug therapy (MDT), terutama rifampisin. Dengan efektivitas bakterisidal yang tinggi, resistensi rifampisin berdampak pada tertundanya program eliminasi kusta dalam The Global Leprosy Strategy World Health Organization (WHO). Resistensi obat penting untuk dideteksi lebih dini mengingat komplikasi dapat berdampak pada kualitas hidup anak. Seorang anak perempuan, 14 tahun berasal dari Kabupaten Lebak, Rangkasbitung, Banten didiagnosis sebagai kusta tipe lepromatosa (LL) dan disabilitas derajat dua pada jari ke-5 tangan kiri. Klinis yang tidak membaik dan peningkatan indeks morfologi (IM) pada bulan ke-9 pengobatan dari 0,16% menjadi 1% menyebabkan pasien diduga mengalami resistensi obat. Pemeriksaan polymerase chain reaction (PCR) tidak menunjukkan adanya mutasi pada gen RpoB. Tidaklah mudah menentukan resistensi obat di daerah endemis mengingat pajanan bakteri yang terus berlangsung. Pemantauan IM sebaiknya dapat dicermati sebelum pengobatan tuntas, sehingga terapi modifikasi dapat diberikan.

Kata kunci : *anak, kegagalan terapi, kepatuhan pengobatan, kusta, resistensi rifampisin*

THERAPY FAILURE IN LEPROMATOUS LEPROSY AND AFFECTING FACTORS: A CASE REPORT IN A CHILD

ABSTRACT

The new cases of leprosy in children plays a role as an indicator of ongoing disease transmission. Long-term treatment leads leprosy management develop into a challenge, especially in children who often take medicine irregularly. Poor compliance in taking leprosy medicine may leads to the multidrug therapy (MDT) resistance, especially rifampicin. The occurance of rifampicin resistance may interfere the World Health Organization (WHO) Global Leprosy Strategy program, due to the powerful bactericidal effect of rifampicin. Drug resistance should be detected earlier due to the leprosy complication give an impact on children's quality of life. A 14-year-old girl from Lebak Regency, Rangkasbitung, Banten was diagnosed as lepromatous type leprosy (LL) and second-degree disability on the 5th finger of her left hand. The clinical manifestations which did not improve and the increase in morphological index (IM) at the 9th month of treatment from 0.16% to 1% lead to the suspected of drug resistance. Polymerase chain reaction (PCR) examination did not show any mutation of the RpoB gene. Detecting rifampicin resistance in patients from endemic areas may be a challenge due to the ongoing exposure. Morphology index should be monitored before completion of treatment so as modified therapy can be given earlier.

Key word: *leprosy, children, treatment failure, medication compliance, rifampicin resistance*

Korespondensi:

Jalan Pangeran Diponegoro No. 71, Jakarta Pusat 10430
Tel: 02131935383/+6281281406309
E-mail: joannenatasha88@gmail.com

PENDAHULUAN

Kusta merupakan penyakit infeksi granulomatosa kronis dan disebabkan oleh basil *Mycobacterium leprae (M. leprae)* yang bersifat obligat intraseluler. Masa tunas bervariasi antara 40 hari hingga 40 tahun, namun umumnya tiga hingga lima tahun. Penularan dapat terjadi melalui kontak langsung lama dan erat serta inhalasi. Selain itu, kerentanan genetik dan kondisi lingkungan juga berperan dalam penularan kusta. Anak dengan kontak erat keluarga yang menderita kusta diketahui berisiko tertular sembilan kali lebih tinggi.[1,2] Proporsi kasus baru kusta pada anak (usia nol hingga 14 tahun) merupakan indikator kuat dalam transmisi penyakit yang masih terus berlangsung.[3] *World Health Organization* (WHO) melaporkan 14.981 dari 202.185 (7,4%) kasus baru kusta pada anak tahun 2019.[3] Target WHO yaitu mendeteksi awal, mengurangi transmisi penyakit, dan mengeliminasi disabilitas pada anak.[3,4]

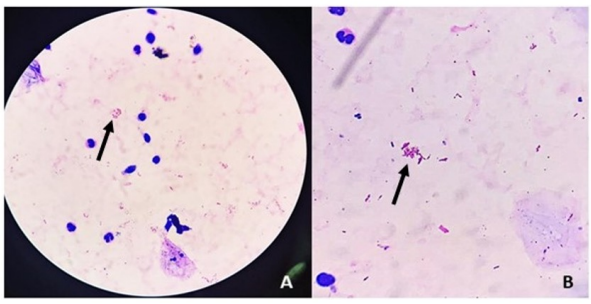
Mengingat perjalanan penyakit yang kronis dan durasi pengobatan yang panjang, resistensi *multidrug therapy* (MDT) merupakan hal yang dapat terjadi pada pengobatan kusta. Resistensi MDT dapat bersifat primer, yaitu basil kusta yang telah resisten terhadap MDT, maupun sekunder yang disebabkan oleh pengobatan tidak teratur dan monoterapi. Resistensi dapson sering terjadi akibat pengobatan monoterapi dapson sebelum era MDT, sedangkan resistensi rifampisin banyak terjadi akibat konsumsi obat yang tidak teratur dan tidak adekuat.[5] Surveilans resistensi obat merupakan salah satu pilar dalam strategi kusta global 2016–2020.[4] Resistensi obat penting untuk dideteksi lebih dini mengingat komplikasi yang berdampak buruk pada kualitas hidup anak. Laporan kasus ini bertujuan untuk menambah pengetahuan tentang deteksi resistensi obat kusta pada anak.

ILUSTRASI KASUS

Seorang anak perempuan 14 tahun mengeluhkan bercak putih kecoklatan samar yang tidak dirasa gatal atau baal hampir di seluruh tubuh terutama kedua lengan dan tungkai bawah sejak empat tahun yang lalu (Gambar 1). Kerontokan rambut, kedua alis, bulu mata, baal pada kedua telapak kaki, serta nyeri sendi di tungkai bawah juga dikeluhkan pasien. Sejak tiga tahun yang lalu pasien didiagnosis sebagai lupus sistemik eritematosa oleh dokter sebelumnya. Prednison dikonsumsi setiap hari dengan dosis yang dinaikkan dan diturunkan selama dua tahun. Keluhan tidak membaik, sehingga pasien dirujuk ke RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo tiga tahun yang lalu (Desember 2018).

Pemeriksaan basil tahan asam (BTA) awal menunjukkan indeks morfologi (IM) 1,16% dan indeks bakteri (IB) 16/6 sehingga pasien didiagnosis sebagai kusta tipe lepromatosa (LL) dan disabilitas derajat dua

Gambar 1. *Moon face*, madarosis, bulu mata menipis, infiltrat sewarna kulit-hiperpigmentasi pada cuping telinga (A), *clawing finger* pada digiti V tangan kiri (B), makula hipopigmentasi difus, iregular (C)



Gambar 2. Basil solid dengan indeks morfologi 0,67% pada pemeriksaan BTA (Ziehl-Neelsen) 100x A) dan 400x B)

pada jari ke-5 tangan kiri sejak dua tahun yang lalu. Klinis yang tidak membaik, pemeriksaan BTA bulan ke-9 pengobatan yang masih menunjukkan peningkatan IM dari 0,16% menjadi 1%, serta kepatuhan yang tidak baik dalam mengonsumsi obat, mengarahkan dugaan pasien mengalami resistensi obat. Pasien tinggal bersama kedua orang tua dan adik di Kabupaten Lebak, Rangkasbitung, Banten yang merupakan daerah endemis kusta. Orang tua dan adik pasien telah diperiksakan di layanan kesehatan setempat, dibuktikan tidak menderita penyakit kusta. Orang tua dan pasien mengakui pasien terbiasa mengonsumsi rifampisin setelah makan karena rasa mual. Pemeriksaan PCR untuk rifampisin tidak menunjukkan adanya mutasi pada gen *rpoB*. Kami melanjutkan pemberian MDT-MB dengan rencana diberikan selama 18 bulan, menambahkan rifampisin 450 mg selama dua minggu setiap bulannya serta ofloksasin 400 mg per hari yang mulai diberikan sejak bulan ke-9 pengobatan bersamaan dengan pemberian MDT. Pemantauan pemeriksaan BTA dilakukan setiap kunjungan kontrol pasien. Pada bulan ke-15 pengobatan pemeriksaan BTA masih tetap menunjukkan peningkatan IM menjadi 1,75% dengan pemantauan yang cukup sulit karena kunjungan kontrol pasien yang tidak rutin. Pengobatan tetap dilanjutkan dan kami memberikan edukasi yang lebih intensif terhadap kedua orangtua pasien. Pada bulan ke-18 pengobatan, pemeriksaan BTA menunjukkan IM 0%.

DISKUSI

Anak merupakan kelompok yang paling rentan tertular infeksi *M. leprae*. Kejadian tertinggi didapatkan pada usia 5─14 tahun karena dugaan masa inkubasi yang panjang, keterlambatan diagnosis, dan kesulitan menilai sensibilitas pada anak.[2] Edukasi telah diberikan kepada orangtua pasien dan pasien tentang cara mengonsumsi obat namun peningkatan indeks morfologi (IM) tetap terjadi. Kabupaten Lebak, Rangkasbitung, Banten merupakan daerah dengan angka kejadian kusta yang tinggi, sehingga penularan diduga tetap berlangsung baik dari keluarga maupun lingkungan sekitar. Anggota keluarga telah dianjurkan untuk segera memeriksakan diri untuk mengetahui sumber penularan dan dibuktikan tidak menderita penyakit yang sama di layanan kesehatan setempat.

Resistensi obat merupakan salah satu penyulit dalam pengobatan kusta.[6] Resistensi dikelompokkan menjadi resistensi primer dan sekunder. Pada resistensi primer, *M. leprae* yang resisten timbul secara spontan akibat mutasi serta terdapat pada populasi kuman *wild strain* yang belum pernah terpajan obat. Hal ini berkaitan dengan mutasi gen *rpoB* yang mengkode subunit β-polimerase RNA. Mutan resisten pada akhirnya akan menggantikan populasi kuman. Resistensi sekunder diduga akibat penggunaan monoterapi dapson dan rifampisin yang tidak teratur, dosis yang tidak adekuat, serta cara konsumsi obat yang keliru.[7] Resistensi tipe ini berisiko menjadi resistensi primer di kemudian hari. [5,9] Rifampisin merupakan komponen terpenting dalam pengobatan kusta, tergolong sebagai bakterisidal kuat yang efektif terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Pemberian satu dosis tunggal rifampisin dilaporkan dapat mengeradikasi 99,99% bakteri *M. leprae*.[10] Tidaklah mudah menentukan resistensi obat di daerah endemis. Hingga saat ini belum ada kriteria diagnosis klinis untuk resistensi obat. Resistensi obat dipikirkan jika tidak ada perbaikan klinis dan penurunan IM serta IB selama pengobatan yang dibuktikan dengan PCR.[5,6]

Pasien mengalami peningkatan IM dari 0,16% menjadi 0,67% pada bulan ke-9 pengobatan (Gambar 2), yang diikuti dengan peningkatan IM pada bulan ke-12 pengobatan menjadi 1%. Pemeriksaan PCR untuk kecurigaan rifampisin tidak menunjukkan adanya mutasi pada gen *rpoB*. Resistensi sekunder rifampisin pada pasien ini diduga akibat kebiasaan mengonsumsi obat setelah makan yang berdampak pada bioavailabilitas dan farmakokinetik rifampisin.[11] Edukasi diberikan tidak hanya terhadap pasien, namun juga terhadap kedua orangtua pasien, dijelaskan tujuan pengobatan jangka panjang pada pasien serta edukasi untuk lebih mengawasi cara konsumsi obat MDT. Asupan makanan bergizi juga disampaikan kepada orangtua pasien.

Sejak pasien diketahui mengalami resistensi sekunder, MDT-MB yang sudah pasien konsumsi selama 12 bulan tetap dilanjutkan hingga rencana awal 18 bulan dengan pemberian edukasi kepada pasien yang lebih lengkap. Pasien diberikan tambahan pengobatan rifampisin 450 mg selama dua minggu setiap bulan, serta ofloksasin 400 mg setiap hari bersamaan dengan MDT. Ofloksasin telah dilaporkan memiliki efek bakterisidal yang tinggi terhadap *M. leprae.* Ofloksasin dilaporkan dapat mengatasi bakteri *M. leprae* hingga 99,99% dalam 4 minggu pengobatan.[12] Dengan penambahan rifampisin dan ofloksasin harian akan meningkatkan efek bakterisidal, sehingga diharapkan dapat mempersingkat durasi pengobatan MDT-MB.[12] Balagon dkk.[12] melaporkan satu kejadian relaps setelah tiga tahun pengobatan pada kelompok yang mendapat rifampisin 600 mg dan ofloksasin 400 mg setiap hari selama empat minggu dibandingkan dengan dua kejadian relaps setelah delapan dan 12 tahun pengobatan pada kelompok yang mendapat MDT-PB selama 6 bulan. Penggunaan antibiotik fluorokuinolon pada anak kurang dari usia 18 tahun dapat menyebabkan efek samping artropati meskipun jarang dilaporkan.[13] Pasien ini tidak

diberikan terapi minosiklin ataupun klaritromisin sebagai pengganti rifampisin karena hasil pemeriksaan resistensi sekuensing DNA masih menunjukkan hasil yang sensitif terhadap rifampisin.

Kusta pada anak merupakan indikator belum teratasinya program pengendalian kusta. Keterlambatan diagnosis mengakibatkan deformitas yang berkaitan dengan aspek fisik, psikososial, dan finansial keluarga. Terapi MDT yang tidak adekuat dan ireguler serta kadar IM yang tinggi berpotensi menghasilkan populasi bakteri yang resisten terhadap MDT.[14] Siskawati dkk.[10] juga melaporkan bahwa kejadian resistensi rifampisin yang dibuktikan dengan pemeriksaan PCR ditemukan lebih banyak (29%) pada kelompok dengan kepatuhan pengobatan buruk dibandingkan dengan kelompok kepatuhan pengobatan yang baik. Pentingnya edukasi kepada orangtua dan pasien tentang cara konsumsi obat yang benar, mengingat pengobatan kusta membutuhkan waktu yang panjang serta kedisiplinan. Pemeriksaan BTA sebaiknya dilakukan setiap tiga bulan bagi pasien yang diduga mengalami resistensi obat dengan menyesuaikan keadaan klinis.[5,6] Pemantauan IM sebaiknya dapat dicermati oleh Dokter sebelum pengobatan tuntas sehingga terapi modifikasi dapat diberikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada pihak analis laboratorium Poliklinik Dermatologi dan Venereologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo yang telah membantu penulis memeriksa basil tahan asam (BTA), pihak analis laboratorium *Tropical Disease Diagnostic Center* (TDDC) Surabaya yang telah memfasilitasi pemeriksaan uji resistensi rifampisin pasien ini, serta kepada pasien dan orang tua pasien yang berkenan untuk memberikan persetujuan lesi klinisnya sebagai bahan pembelajaran dalam penulisan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wisnu IM, Sjamsoe-Daili ES MS. Kusta. Dalam: Menaldi SL, Bramono K, Indriatmi W, penyunting. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-7. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2015. h.87–102.
2. Narang T, Kumar B. Leprosy in children. Indian J Paediatr Dermatol. 2019;20:12–25.
3. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. Wkly Epidemiol Rec. 2020;36:417–40.
4. World Health Organization. Global leprosy strategy 2016─2020 accelerating towards a leprosy-free world. India: World Health Organization; 2016. h.1–14.
5. Matsuoka M. Drug resistance in leprosy. Dalam: Kumar B Kar HK, penyunting. IAL Textbook of Leprosy. Edisi ke-2. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017. h.573-9.
6. Irawan Y, Menaldi SL, Sjamsoe-Daili ES, Marissa M, Zoulba E. Suspected resistance of MDT-MB in multibacillary leprosy of Hansen's disease: Two case reports. J Gen Pro DVI. 2016;1:99–103.
7. Vedithi SC, Malhotra S, Das M, Daniel S, Kishore N, George A, dkk. Structural implications of mutations conferring rifampin resistance in mycobacterium leprae. Sci Rep. 2018;8:1–12.
8. Mahajan NP, Lavania M, Singh I, Nashi S, Preethish-Kumar V, Vengalil S, dkk. Evidence for Mycobacterium leprae drug resistance in a large cohort of leprous neuropathy patients from India. Am J Trop Med Hyg. 2020;102:547–52.
9. Singh SK, Kumar A, Nath G, Singh TB, Mishra MN. Resistance to anti leprosy drugs in multi-bacillary leprosy: a cross sectional study from a tertiary care centre in eastern Uttar Pradesh, India. Indian J Dermatol. 2018;84:275–9.
10. Siskawati Y, Effendi EH, Legiawati L MS. Poor treatment compliance leads to a higher mutation for rifampicin resistance in multibacillary leprosy patients. Med J Indones. 2018;27:237–43
11. Saktiawati AMI, Sturkenboom MGG, Stienstra Y, Subronto YW, Sumardi, Kosterink JGW, dkk. Impact of food on the pharmacokinetics of first-line anti-TB drugs in treatment-naive TB patients: A randomized cross-over trial. J Antimicrob Chemother. 2016;71:703–10.
12. Faust L, Klowak M, MacRae C, Kopalakrishnan S, Showler AJ, Boggild AK. Ofloxacin-containing multidrug therapy in ambulatory leprosy patients: a case series. J Cutan Med Surg. 2021;25:45–52.
13. Patel K, Goldman JL. Safety concerns surrounding quinolone use in children. J Clin Pharmacol. 2016;56:1060–75.
14. Cambau E, William DL. Anti-leprosy drugs: modes of action and mechanisms of resistance in *Mycobacterium leprae*. 2019 [diakses tanggal 16 Juli 2021]. Tersedia di: www.internationaltextbookofleprosy.org