DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA KEKAMBUIHAN KUSTA

Caroline Oktarina*, Melani Marissa, Wresti Indriatmi, Sri Linuwih Menaldi

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

ABSTRAK

Kekambuhan kusta didefinisikan sebagai munculnya kembali tanda dan gejala kusta setelah pasien menyelesaikan Multidrug Therapy (MDT) secara adekuat. Indonesia menjadi negara ketiga penyumbang kasus kekambuhan kusta terbanyak, yaitu 284 kasus pada tahun 2018. Faktor yang berperan dalam terjadinya kekambuhan adalah kuman persisters, terapi inadekuat, resistensi obat, terapi yang tidak teratur; monoterapi dapson, indeks bakteriologis awal yang tinggi, jumlah lesi kulit dan saraf yang banyak, hasil tes lepromin negatif, pemberian terapi antireaksi, infeksi human immunodeficiency virus (HIV), dan kehamilan. Apabila memungkinkan, diagnosis kekambuhan dapat ditegakkan dengan kriteria klinis, bakteriologis, dan terapeutik, serta kriteria histopatologi dan serologis. Dengan kriteria tersebut, diharapkan lebih mudah membedakan kekambuhan dengan reaksi, resistensi, reaktivasi, dan reinfeksi. Tata laksana kekambuhan utamanya adalah pemberian kembali MDT sesuai tipe kekambuhan kusta namun terapi perlu dimodifikasi apabila terjadi resistensi obat. Hal yang penting diperhatikan saat pengobatan kekambuhan adalah tipe kusta, riwayat terapi sebelumnya, dan kemungkinan resistensi obat. Dengan pemahaman dan penegakan diagnosis yang tepat, diharapkan terapi dapat segera diberikan sehingga mencegah kecacatan dan transmisi infeksi.

Kata kunci : kekambuhan, kusta, reaksi, resistensi tata laksana

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF LEPROSY RELAPSE

ABSTRACT

Leprosy relapse is defined as the reappearance of leprosy's signs and symptoms following the completion of adequate Multidrug Therapy (MDT) regimen. Indonesia is the third biggest contributor to leprosy relapse with 284 cases in 2018. Several factors contribute to the occurrence of relapse, which include the presence of persisters, history of inadequate therapy, drug resistance, history of irregular treatment, history of dapsone monotherapy, high initial bacteriological index, high number of skin and nerve lesions, negative lepromin test, history of antireaction therapy, human immunodeficiency virus (HIV) infection, and pregnancy. Diagnosis of relapse can be established based on clinical, bacteriological, and therapeutic criteria, also histopathological and serological criteria, if possible. With those criteria, it should be easier to differentiate relapse from leprosy reaction, resistance, reactivation, and reinfection. The principal management for leprosy relapse is re-administration of MDT according to the type of relapse; however, therapy should be modified if there are any evidences of drug resistance. Things that are important to be taken into account during relapse treatment are leprosy type, past medication history, and the possibility of drug resistance. With proper knowledge and diagnostic algorithm, it is expected that the treatment can be administered immediately to prevent disability and transmission of infection.

Key word: leprosy, management, reaction, relapse, resistance

Korespondensi:

Jalan Diponegoro No. 71, Jakarta Pusat
Tel: +622131935383
Fax: +62213905072
E-mail: caroline.oktarina17@gmail.com

PENDAHULUAN

Kusta, lepra, atau *morbus* Hansen adalah infeksi kronik yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* dengan manifestasi klinis pada kulit, sistem saraf tepi, mata, membran mukosa, tulang, dan testis. Infeksi ini menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan walaupun sebenarnya dapat disembuhkan.¹ Sebanyak 159 negara melaporkan 208.619 kasus baru pada tahun 2018 dengan prevalensi 0,24 per 100.000 orang. Indonesia melaporkan 17.017 kasus baru dan merupakan negara ketiga penyumbang kasus terbanyak.²

Salah satu tolok ukur keberhasilan pengobatan kusta adalah laju kekambuhan yang ditentukan dari angka kesembuhan penyakit kusta yang berkaitan erat dengan laju *release from treatment* (RFT). Program yang berjalan perlu dievaluasi lebih lanjut apabila laju kekambuhan melebihi 5%. Risiko kekambuhan 10 kali lebih rendah pada pasien yang menerima *multidrug treatment* (MDT) dibandingkan penerima monoterapi dapson. Berdasarkan estimasi *World Health Organization* (WHO), risiko kekambuhan sembilan tahun setelah MDT dihentikan adalah 0,77% pada kusta multibasilar (MB) dan 1,07% pada kusta pausibasilar (PB).³

Pada tahun 2017, sebanyak 53 negara melaporkan laju RFT lebih dari 85% dari seluruh kasus kusta. Sebanyak 3.361 kasus kekambuhan dilaporkan pada tahun 2018 dengan Brazil dan India sebagai penyumbang kasus terbanyak diikuti Indonesia sebanyak 284 kasus (8,4%) dengan laju kekambuhan 1,7%.² Laju kekambuhan kusta di Poliklinik Kulit dan Kelamin RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta mencapai 1,2% pada tahun 2015-2019, mencakup 0,5% kusta PB dan 0,7% kusta MB.

Laju kekambuhan adalah salah satu tolok ukur yang digunakan untuk menilai keberhasilan tata laksana kusta sehingga penting dilakukan studi untuk mengetahui kasus kekambuhan di dunia dan tata laksana untuk menekan angka kekambuhan. Tinjauan pustaka ini bertujuan menelaah kekambuhan pada penyakit kusta dan tata laksananya.

DEFINISI

Dengan penemuan MDT, definisi kesembuhan pada kusta adalah pasien yang telah menerima MDT secara adekuat. MDT diberikan sebanyak 12 dosis selama 12-18 bulan pada kusta MB dan 6 dosis selama 6-9 bulan pada kusta PB, dengan syarat kapanpun selama terapi, pasien setidaknya mengonsumsi dua per tiga dosis yang seharusnya.³

Definisi kekambuhan kusta mencakup:

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Kusta PB³

Pandian dkk.	Boerrigter dkk.	Linder dkk.
Perluasan lesi kulit	Lesi kulit baru atau bertambah	Tanda penyakit kusta yang kembali aktif
Infiltrasi	besarnya lesi kulit yang sudah ada	setelah selesai diberikan satu periode terapi kusta
Eritema	didukung oleh pemeriksaan klinis dan histopatologi	
Lesi kulit baru	setelah pasien menyelesaikan MDT dan tanpa tanda-tanda RR	
Nyeri saraf		
Paralisis otot yang baru		
Hasil pemeriksaan bakteriologis positif		

Guide to leprosy control (WHO 1988)

Pasien yang telah menyelesaikan MDT secara adekuat namun kembali muncul tanda dan gejala penyakit kusta selama masa pemantauan atau setelahnya. Masa pemantauan didefinisikan dua tahun untuk kusta PB dan lima tahun untuk kusta MB.³

Kriteria Becx-Bleumink

Diagnosis kekambuhan ditegakkan apabila didapat lesi kulit baru, lesi lama kembali aktif, indeks bakteriologis (IB) 2+ atau lebih pada 2 sampel, kehilangan fungsi saraf baru, temuan sesuai kekambuhan pada pemeriksaan histopatologi kulit atau saraf, serta aktivitas lepromatosa pada mata.³

Kekambuhan kusta PB

Kasus kekambuhan kusta PB sulit dibedakan secara klinis dengan reaksi reversal (RR) lanjut, berbeda dengan kasus kekambuhan kusta MB yang mudah dikenali secara klinis.³ Kriteria diagnosis kekambuhan kusta PB ditampilkan pada Tabel 1.³

INTERVAL KEKAMBUHAN

Interval kekambuhan atau masa inkubasi kekambuhan menjadi pedoman untuk penentuan masa pemantauan pasien kusta sesudah RFT. Lebih dari 50% kasus kekambuhan pada pasien yang menerima monoterapi dapson terjadi dalam tiga tahun pada kasus nonlepromatosa, lima tahun pada kasus *borderline*, dan enam tahun pada kasus lepromatosa. Pada penerima MDT, interval kekambuhan kusta PB sama dengan monoterapi dapson sedangkan pada kusta MB median interval kekambuhan adalah sembilan tahun.³

KLASIFIKASI KEKAMBUHAN

Kekambuhan kusta dapat diklasifikasikan menjadi

kekambuhan dini dan lanjut. Kekambuhan dini terjadi dalam 0-3 tahun setelah RFT akibat kesalahan tipe kusta saat awal terapi sehingga durasi terapi tidak adekuat atau terapi tidak teratur. Kekambuhan lanjut terjadi dalam 3-10 tahun setelah RFT akibat resistensi obat atau kuman *persisters* atau reinfeksi.³

FAKTOR PREDISPOSISI KEKAMBUHAN

Kuman *persisters*

Kuman *persisters* adalah organisme yang bertahan pada pejamu secara permanen atau dorman parsial walau telah diberikan terapi. Kuman *persisters* dapat ditemukan pada lokasi yang rentan secara imunologis, seperti saraf dermis, otot polos, kelenjar getah bening, iris, sumsum tulang, dan hati. Kuman *persisters* ditemukan pada 10% pasien kusta MB dan proporsinya semakin meningkat seiring meningkatnya IB.³ Terapi yang lebih lama dikaitkan dengan keparahan dan kuman *persisters*.⁴

Terapi inadkuat

Terapi inadkuat umumnya terjadi akibat kesalahan diagnosis kusta MB sebagai kusta PB.³ Pasien yang diberi enam dosis MDT berisiko 3,62 kali lebih besar untuk mengalami kekambuhan dibandingkan pasien yang menerima 12 dosis MDT, yang mendukung teori kemungkinan kesalahan diagnosis kusta MB sehingga terapi yang diberikan inadkuat.⁴

Resistensi obat

Resistensi primer terjadi akibat infeksi *M. leprae* dengan galur resisten sedangkan resistensi sekunder terjadi akibat terapi tidak teratur atau monoterapi.³ Empat kasus resistensi dilaporkan dari 92 kasus kekambuhan kusta di Brazil dengan median waktu sejak RFT hingga kekambuhan 3,26 tahun pada pasien dengan resistensi obat, yang lebih singkat dibandingkan pasien tanpa resistensi (9,45 tahun).⁵

Terapi tidak teratur

Terapi tidak teratur umumnya disebabkan suplai obat tidak memadai atau ketidakpatuhan pasien.³ Pasien yang mendapatkan terapi yang tidak teratur memiliki risiko 3,8 kali lebih besar untuk mengalami kekambuhan.⁴

Monoterapi dapson

Laju kekambuhan lebih tinggi pada pasien yang menerima monoterapi dapson dibandingkan MDT akibat perkembangbiakan organisme yang resisten terhadap obat.³ Monoterapi dapson dikaitkan dengan banyaknya

kejadian resistensi terhadap dapson. Pada pasien kekambuhan ditemukan 70% kasus resistensi terhadap dapson, lima kasus diantaranya menerima monoterapi dapson.⁶

IB awal tinggi

Pasien dengan IB tinggi sebelum terapi memiliki risiko kekambuhan lebih tinggi. Pasien dengan kusta lepromatosa memiliki imunitas selular yang buruk sehingga lebih sering ditemukan kuman *persisters* yang mudah memicu kekambuhan.³ Pasien dengan IB sebelum terapi $\geq 2+$ memiliki risiko 4,294 kali lebih besar untuk mengalami kekambuhan dibandingkan dengan pasien dengan IB $< 2+$.⁷

Jumlah lesi kulit dan saraf

Laju kekambuhan tinggi dikaitkan dengan banyak lesi kulit dan saraf (lebih dari lima buah dan terdapat pada tiga atau lebih area tubuh). Antibodi mikobakterial telah ditemukan pada pasien kusta tuberkuloid (TT) dan *borderline tuberculoid* (BT) yang memiliki banyak lesi kulit, yang mengindikasikan terdapat banyak organisme. Maka, kasus ini mungkin sebenarnya bukan kusta PB dengan pemberian MDT selama 6 bulan kemungkinan inadkuat.³

Tes lepromin negatif

Pasien dengan kusta tipe *borderline* dan tes lepromin positif ditemukan memiliki laju kekambuhan lebih rendah.³ Pasien dengan kusta tipe selain *borderline* memiliki risiko 7,1 kali lebih besar mengalami kekambuhan dibandingkan seluruh tipe *borderline*.⁴

Terapi antireaksi

Salah satu faktor yang dipikirkan berperan pada reaksi dan kekambuhan adalah kuman *persisters*.³ Pasien yang diberikan terapi antireaksi memiliki risiko 4,881 lebih besar untuk mengalami kekambuhan. Risiko ini tidak terkait supresi imun oleh kortikosteroid tetapi akibat kebanyakan reaksi merupakan eritema nodosum leprosum (ENL) yang ditemukan pada pasien kusta MB dengan *persisters*.⁷

Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV)

Risiko kekambuhan meningkat pada pasien dengan koinfeksi HIV dan kusta dilaporkan sebagai penyakit rekonstitusi imun pada pasien yang mendapatkan *highly active antiretroviral treatment* (HAART).³

Kondisi fisiologis

Kehamilan, terutama pada trimester ketiga, seringkali dikaitkan dengan kekambuhan.⁸ Kekambuhan pada kehamilan diduga akibat penurunan imunitas selular yang ditandai dengan penurunan regulasi respons T-helper 1 (Th1) dan penurunan produksi *interleukin-2* (IL2).⁸⁻¹⁰

MANIFESTASI KLINIS

Pada kusta MB, kekambuhan lebih sering terjadi pada usia lanjut sedangkan kasus kusta PB lebih sering ditemukan pada usia muda. Laki-laki cenderung sering mengalami kekambuhan kemungkinan karena prevalensi kusta lebih banyak pada laki-laki. Pada populasi perempuan dengan kusta, kekambuhan lebih sering ditemukan pada ibu hamil dan menyusui.³

Manifestasi kekambuhan kusta PB

Lesi lama yang sudah menyembuh menunjukkan aktivitas baru, seperti eritema, infiltrasi, perluasan, lesi satelit, serta peningkatan jumlah lesi. Saraf sehat menjadi nyeri dan menebal, disertai perluasan area mati rasa dan defisit motorik. Kekambuhan dapat terjadi hanya pada saraf dan dapat disertai perubahan tipe kusta.³ Kusta PB dilaporkan dapat mengalami kekambuhan dalam bentuk MB.¹¹

Manifestasi kekambuhan kusta MB

Infiltrasi muncul di berbagai bagian tubuh yang dapat disertai papul dan nodus subkutan merah muda, lembut, dan mengkilap. Papul dapat membentuk plak dan membesar, serta teraba seperti memiliki selubung. Papul dan nodus dapat ditemukan pada palatum durum, bibir bagian dalam, dan glans penis. Sampel pemeriksaan apusan kulit diambil dari bagian dalam nodul. Pembengkakan nodular dapat ditemukan di sekitar saraf kulit dan saraf perifer disertai dengan kehilangan fungsi, penebalan dan/atau nyeri pada saraf yang sebelumnya sehat, dan area mati rasa bertambah. Kekambuhan dapat berupa kusta histoid. Kusta dengan keterlibatan mata dapat mengalami kekambuhan dalam bentuk mutiara iris atau lepromata.³ Sebuah kasus kekambuhan kusta dilaporkan dengan manifestasi klinis hanya pada saraf tanpa keterlibatan kulit pada pasien kusta MB setelah RFT 6 tahun.¹²

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan mikrobiologi, imunologi, dan histopatologi dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis kekambuhan kusta. Pemeriksaan mikrobiologi

terdiri atas teknik *in-vivo*, *in-vitro*, dan molekular. Teknik *in-vivo* dilakukan dengan menginokulasi bakteri pada kaki mencit. Teknik *in-vitro* mencakup pemeriksaan indeks morfologi, perwarnaan *fluorescein diacetate-ethidium bromide* (FDA-EB), *laser microprobe mass analysis* (LAMMA), pengukuran adenosin trifosfat (ATP), dan pemeriksaan berbasis makrofag. Teknik molekular mencakup pemeriksaan yang menargetkan asam deoksiribonukleat dan asam ribonukleat serta *polymerase chain reaction* (PCR). Pemeriksaan imunologi mencakup pemeriksaan antibody *phenolic glycolipid 1* (PGL-1), *natural disaccharide-octyl-bovine serum albumin enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), dan pemeriksaan berbasis interleukin. Pemeriksaan histopatologi dan mikrobiologi harus dilakukan minimal 1 kali setiap 6 bulan selama pengobatan dan diulang hingga 5 tahun setelah hasilnya negatif.³

KRITERIA DIAGNOSIS KEKAMBUHAN

Diagnosis kekambuhan cukup ditegakkan dengan kriteria klinis, bakteriologis, dan terapeutik. Kriteria histopatologi dan serologi dapat digunakan jika fasilitas memadai. Diagnosis kekambuhan kusta PB ditegakkan apabila terdapat manifestasi klinis sesuai kusta PB, peningkatan IB, tidak membaik dengan pemberian steroid, temuan histopatologi sesuai kusta PB, atau peningkatan kadar indikator serologis. Kekambuhan kusta MB ditegakkan apabila terdapat manifestasi klinis sesuai kusta MB, peningkatan IB, tidak membaik dengan pemberian steroid, temuan histopatologi sesuai kusta MB, peningkatan kadar indikator serologis, atau skor ≥ 3 pada sistem penilaian Linder.³ IM tidak digunakan karena sulit distandarisasi dan kurang reliabel di lapangan.¹³

Kriteria klinis³

Kriteria klinis dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis kekambuhan kusta PB maupun MB. Kriteria klinis mencakup ukuran dan luas lesi bertambah, timbul lesi baru, eritema dan infiltrasi pada lesi yang telah menyembuh, serta keterlibatan saraf (penebalan atau nyeri).

Kriteria bakteriologis

Kriteria ini digunakan untuk menegakkan diagnosis kekambuhan kusta MB. Dengan asumsi penurunan IB 0,5-1 log-unit/tahun pada kusta MB, estimasi IB pada akhir terapi dapat dihitung dengan rumus:³

Estimasi IB pada akhir terapi = IB pada awal terapi – jumlah tahun yang dibutuhkan untuk mencapai RFT

Pada pasien dengan IB positif di awal terapi, diagnosis kekambuhan ditegakkan apabila dalam dua kali pemeriksaan berturut-turut setelah RFT terdapat peningkatan IB >2+ pada dua lokasi pengambilan, dengan catatan pasien telah mengkonsumsi minimal 75% dari obat yang diberikan. Pada pasien dengan hasil negatif sebelumnya, bila hasil pemeriksaan IB positif dalam dua kali pemeriksaan selama masa pemantauan dapat ditegakkan sebagai kekambuhan.³

Kekurangan kriteria ini adalah kekambuhan dengan IB <2+ tidak terdiagnosis, yang mungkin terjadi pada pasien dengan imunitas tinggi dan ketika fase awal perkembangbiakan bakteri, serta kualitas pemeriksaan apusan kulit yang beragam.³

Kriteria terapeutik

Kriteria terapeutik dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis kekambuhan kusta PB maupun MB. Apabila pasien yang diduga mengalami RR diberikan prednisolon dengan dosis 1 mg/kg/hari, RR akan sembuh sepenuhnya dalam 2 bulan. Jika dalam 4 minggu setelah pemberian kortikosteroid, gejala tidak membaik atau bertambah parah, diagnosis kekambuhan dapat ditegakkan.¹⁴ Pemberian steroid pada kasus kekambuhan yang tidak terdeteksi dapat menyebabkan perkembangbiakan bakteri.³ Walaupun demikian, Efek immunosupresi steroid tidak dikaitkan dengan meningkatnya risiko kekambuhan, melainkan akibat kebanyakan reaksi terjadi pada kusta MB dengan *persisters*⁷

Kriteria histopatologi

Kriteria histopatologi untuk kusta PB adalah munculnya granuloma yang telah regresi sebelumnya sedangkan kriteria untuk kusta MB adalah peningkatan infiltrasi makrofag disertai peningkatan IB dan BTA solid.³

Kriteria serologis

Indikator serologis untuk kekambuhan kusta MB, yaitu tipe *lepromatous leprosy* (LL), adalah antibodi IgM PGL-1.³ Pemeriksaan ini digunakan untuk menegakkan diagnosis kekambuhan dan didapatkan peningkatan kadar antibodi setelah sebelumnya menurun saat pasien dinyatakan RFT.¹⁴

Sistem penilaian Linder untuk kekambuhan kusta MB

Sebuah sistem penilaian telah dikembangkan oleh Linder untuk kekambuhan kusta MB (Tabel 2).

Tabel 2. Sistem Penilaian Linder untuk Kekambuhan Kusta MB³

Faktor	Skor
Waktu	
Durasi sejak RFT (dalam bulan)	
≤12	0
13-24	1
25-60	2
>60	3
Risiko	
IB awal sebelum terapi ≥3	1
Manifestasi klinis saat kekambuhan	
IB pada satu buah lesi ≥2+, lebih tinggi dari estimasi IB (dihitung dengan asumsi penurunan 1 log-unit/tahun)	1
Rerata IB ≥2+ lebih tinggi dari estimasi IB	1
Tidak ada tanda-tanda reaksi kusta	1

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

Kriteria ini lebih sensitif dibandingkan kriteria WHO. Kekambuhan didiagnosis jika skor ≥3.³

DIAGNOSIS BANDING

Perbedaan kekambuhan dan reaksi

Kekambuhan dan RR memiliki gambaran granuloma yang serupa pada pemeriksaan histopatologi.^{3,15} Perbedaannya adalah peningkatan IB pada kekambuhan tidak ditemukan pada kasus RR. Terdapat beberapa gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang yang dapat membedakan keduanya (Tabel 3 dan 4).³

Perbedaan kekambuhan dan resistensi

Resistensi terhadap dapson sering ditemukan. Sejak penggunaan MDT, resistensi terhadap rifampisin dan ofloksasin sering terjadi akibat terapi tidak teratur (Tabel 5). Resistensi terhadap klofazimin sangat jarang terjadi sehingga mekanismenya masih belum diketahui. Resistensi terhadap rifampisin ditemukan sebanyak 5,1% pada 1.143 kasus kekambuhan.¹⁶

Perbedaan kekambuhan dan reaktivasi

Reaktivasi terjadi akibat terapi tidak tuntas atau tidak teratur. Reaktivasi timbul segera setelah penyakit membaik sedangkan kekambuhan muncul setelah RFT dan penyakit sembuh selama beberapa saat.³ Reaktivasi sering terjadi pada kusta *borderline* yang tidak stabil secara klinis dan imunologis. Reaktivasi disebabkan oleh produksi sitokin proinflamasi lokal (terutama interferon- γ dan *tumor necrosis factor- α*) yang

Tabel 3. Perbedaan kekambuhan dan RR³

Kriteria	Kekambuhan	RR
Awitan penyakit	1 tahun atau lebih setelah RFT	Umumnya 6 bulan setelah RFT dan dapat berulang hingga 2 tahun setelah RFT
Tipe kusta	Semua tipe	Tipe borderline
Lesi kulit	Bertambahnya dan meluasnya lesi, tidak nyeri, konsistensi seperti karet, jarang disertai edema tangan dan kaki	Bertambahnya eritema, bengkak, nyeri dengan penekanan, konsistensi seperti berisi cairan; tipe kusta dapat berubah; edema tangan atau kaki
Ulserasi	Tidak ada	Ada pada reaksi berat
Lesi baru	Sedikit hingga banyak	Sedikit, morfologi sama
Saraf	Keterlibatan saraf yang sebelumnya sehat; tidak ada nyeri spontan; nyeri dengan penekanan, defisit sensorik dan motorik lambat dan merambat	Neuritis akut; nyeri pada saraf; abses pada saraf; paralisis otot tiba-tiba disertai peningkatan area yang baal
Pemeriksaan apusan kulit	Ditemukan hasil BTA positif pada pasien dengan apusan kulit negatif	IB terus menurun disertai peningkatan granularitas basil
Tes lepromin	Reaksi Mitsuda sesuai tipe kusta saat kekambuhan	Reaksi Mitsuda semakin positif
Respons terhadap steroid sistemik	Tidak ada respons atau respons parsial	Lesi menyembuh sepenuhnya dalam 2-4 minggu

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

Tabel 4. Perbedaan kekambuhan dan reaksi eritema nodosum leprosum (ENL)³

Kriteria	Kekambuhan	Reaksi ENL
Riwayat terapi	Setelah RFT pada kusta borderline borderline (BB), BL, LL	Dalam dua tahun sejak memulai terapi kusta
Awitan	Tidak disadari	Tiba-tiba
Gejala konstitusional	Tidak ada	Ada
Tanda klinis	Papul dan nodul tidak nyeri, tidak hangat, merah muda, tidak memudar warnanya saat ditekan, melingkupi seluruh lapisan kulit	Nodul nyeri, hangat, eritematosa, memudar warnanya saat ditekan, terletak superfisial
Pemeriksaan apusan kulit	IB $\geq 2+$, BTA solid-panjang, globi $\pm$	BTA fragmen, polimorfik
Perjalanan penyakit	Perubahan warna merah muda menjadi sewarna kulit, konsistensi lunak menjadi kenyal dalam hitungan bulan	Perubahan warna merah menjadi kebiruan dan lebih gelap, menghilang dalam 48-72 jam

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

Tabel 5. Perbedaan kekambuhan dan resistensi³

Kriteria	Kekambuhan	Resistensi
Penyebab	Kuman persisters	Resistensi primer dan sekunder
Awitan	Rekurensi setelah RFT	Diawali perbaikan namun diikuti perburukan klinis
Lesi	Lesi lama kembali aktif	Timbul lesi baru
Perubahan tipe kusta	Tipe kusta jarang menurun	Tipe kusta menurun

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

Tabel 6. Rekomendasi terapi pada kasus kekambuhan³

Resistensi	Kasus	Rekomendasi Terapi
M. leprae sensitif terhadap seluruh jenis obat	Kekambuhan setelah MDT MB	Pemberian kembali MDT sesuai tipe kusta (MB atau PB)
M. leprae resisten terhadap dapson	Kekambuhan setelah sembuh dengan monoterapi dapson	MDT sesuai WHO
M. leprae resisten terhadap rifampisin atau rifampisin dan dapson	Kasus resistensi dapson primer atau sekunder pada kusta MB yang menerima MDT MB namun tidak mengkonsumsi klofazimin seperti seharusnya (layaknya monoterapi rifampisin)	Klofazimin 50 mg/hari selama 24 bulan ditambah 2 obat berikut ini selama 6 bulan: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ofloksasin 400 mg/hari 2. Minosiklin 100 mg/hari 3. Klaritromisin 500 mg/hari Dilanjutkan ofloksasin 400 mg/hari atau minosiklin 100 mg/hari selama 18 bulan

*dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan 3

memicu cedera jaringan.¹⁷

Perbedaan kekambuhan dan reinfeksi

Reinfeksi sulit dibuktikan terutama pada daerah endemis. Pasien kusta lepromatosa yang sembuh tidak menjadi imunokompeten sepenuhnya sehingga walaupun risiko reinfeksi rendah, terdapat risiko yang signifikan bagi pasien tersebut. Pasien kusta umumnya tetap tinggal di daerah endemis kusta dan kembali terpajan terhadap *M. leprae* sehingga sering terjadi reinfeksi. Pada reinfeksi, masa inkubasi sulit diduga dan lesi baru kulit maupun saraf tidak menyerupai lesi awal. Namun, ketika ditemukan pasien dengan interval sejak RFT hingga terjadi lesi baru melebihi masa inkubasi (umumnya lebih dari 15 tahun), dapat dipikirkan kemungkinan reinfeksi.^{18,19}

TATA LAKSANA KEKAMBUHAN

Pengobatan kekambuhan harus segera dimulai untuk mencegah kecacatan dan transmisi infeksi. Pasien dengan IB sebelum terapi $\geq 4+$ sebaiknya diberikan terapi dan pemantauan lebih lama. Tata laksana utama kekambuhan kusta adalah MDT sesuai jenis kustanya, yaitu MDT PB untuk kekambuhan kusta PB dan MDT MB untuk kekambuhan kusta MB. Modifikasi MDT perlu dilakukan jika ditemukan resistensi obat.³

Tipe kusta

Pasien kusta umumnya mengalami kekambuhan dengan tipe yang sama. Akan tetapi, pasien kusta PB kadang-kadang mengalami kekambuhan dalam bentuk MB sehingga perlu diberikan MDT MB.³

Riwayat terapi sebelumnya

Pasien yang sebelumnya menerima monoterapi

dapson atau klofazimin ketika mengalami kekambuhan perlu diberikan MDT sesuai tipe kustanya.³

Resistensi obat

Terapi perlu dimodifikasi apabila pasien resisten terhadap rifampisin (Tabel 6).³

KEGAGALAN RESPONS TERAPI

Tidak tampaknya perbaikan klinis maupun bakteriologis meskipun terapi adekuat atau perburukan selama terapi digolongkan sebagai gagal merespons terapi. Kasus ini berpotensi kekambuhan sehingga penanganan perlu diberikan untuk membedakan reaksi atau kegagalan respons terapi. WHO mendefinisikan hasil memuaskan MDT sebagai pasien yang patuh berobat dengan hasil akhir basil mulai menghilang pada kusta MB dan lesi membaik secara umum pada kusta PB dan MB. Lesi kemungkinan belum menghilang seluruhnya ketika terapi dihentikan. Perbaikan yang lambat dapat menandakan kegagalan terapi sehingga pemantauan perlu dilakukan setidaknya dua tahun atau jika memungkinkan sampai lima tahun. Antimikroba alternatif perlu dipertimbangkan pada kasus ini.³

KESIMPULAN

Kekambuhan kusta adalah sebuah hambatan dalam mencapai target eliminasi kusta. Penegakan diagnosis kekambuhan dapat dilakukan dengan kriteria klinis, bakteriologis, dan terapeutik serta kriteria histopatologi dan serologi jika memungkinkan. Tata laksana kekambuhan kusta bergantung pada tipe kusta saat kekambuhan dan ada tidaknya resistensi obat. Kekambuhan kusta diharapkan dapat segera ditangani dan menurunkan angka morbiditas pasien kusta dengan pemahaman yang baik mengenai hal tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:80–94.
2. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. 2019. Dalam: *Weekly epidemiological record* [Internet]. Geneva: World Health Organization; [389–412]. Diunduh dari: https://www.who.int/wer/2019/wer9435_36/en/.
3. Thappa D, Kaimal S, Gupta D. Relapse in Leprosy. Dalam: Kumar B, Kar H, penyunting. *IAL Textbook of Leprosy*. Edisi ke-2. India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2017. h. 562–72.
4. Ferreira SMB, Ignotti E, Gamba MA. Fatores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. *Revista de Saúde Pública.* 2011;45:756–64.
5. da Silva Rocha A, Cunha M, Diniz LM, Salgado C, Aires MA, Nery JA, et al. Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1912–7.
6. Cardona-Castro N. Leprosy in Colombia. *Curr Trop Med Rep.* 2018;5:85–90.
7. Guerrero-Guerrero MI, Muvdi-Arenas S, Leon-Franco CI. Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev.* 2012;83:247–60.
8. Sarkar R, Pradhan S. Leprosy and women. *Int J Womens Dermatol.* 2016;2:117–21.
9. Nogueira PSF, Moura ERF, Dias AA, Américo CF, Aguiar LR, Valente MMQP. Characteristics of pregnant and lactating women with leprosy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2015;48:96–8.
10. Ozturk Z, Tatliparmak A. Leprosy treatment during pregnancy and breastfeeding: A case report and brief review of literature. *Dermatol Ther.* 2017;30.
11. Shen J, Yan L, Sun P. Clinical features of relapse after multi-drug therapy for leprosy in China. *Lepr Rev.* 2015;86:165–9.
12. Teixeira LO, Silva CM, Akamatsu HT, Barreto JA, Soares CT. Neural relapse in multibacillary leprosy 6 years after end of treatment. *An Bras Dermatol.* 2012;87:305–8.
13. Gebre S, Saunderson P, Byass P. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: The AMFES cohort. *Lepr Rev.* 2000;71:325–31.
14. Saar M, Hanus I, Huber K, Beissner M, Loscher T, Bretzel G. Report on an unusual case of leprosy from Germany: just an exception of the rule? *Infection.* 2019;47:1065–9.
15. Naafs B, van Hees CL. Leprosy type 1 reaction (formerly reversal reaction). *Clin Dermatol.* 2016;34:37–50.
16. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai M, Suf-fys P, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1305–10.
17. Sales-Marques C, Cardoso CC, Alvarado-Arnez LE, Il-laramendi X, Sales AM, Hacker MA, et al. Genetic polymorphisms of the IL6 and NOD2 genes are risk factors for inflammatory reactions in leprosy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005754.
18. Goncalves FG, Belone AFF, Rosa PS, Laporta GZ. Underlying mechanisms of leprosy recurrence in the Western Amazon: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19:460.
19. Gitte SV, Nigam C, Chakraborty AB, Kamble K, Soni M, Gahlot R. Profile of Person Affected by Leprosy with Clinical Relapse among in High Endemic State of India. *J Microbiol Infect Dis.* 2018:103–7.