

Rifampisin Ofloksasin Minosiklin (ROM) sebagai Terapi Alternatif Morbus Hansen

Riza Deviana

Klinik UKP Imam Bukhari, Gondangrejo, Karanganyar, Indonesia

ABSTRAK

Morbus Hansen merupakan penyakit infeksi yang masih terus muncul. *Multi-drug therapy* (MDT) dari WHO banyak bermanfaat, namun masih belum bisa mengeradikasi penyakit ini. Kombinasi Rifampisin-Ofloksasin-Minosiklin memiliki efek anti-kusta yang menjanjikan dan mungkin dapat digunakan sebagai terapi alternatif Morbus Hansen.

Kata kunci: Kusta, morbus hansen, ROM (rifampicin-ofloksasin-minosiklin)

ABSTRACT

Morbus Hansen is an infectious disease that is still a problem. MDT from WHO have been very useful, but still can't eradicate leprosy. A combination therapy of Rifampicin-Ofloxacin-Minocyclin appeared to be promising and can be used as an alternative therapy. **Riza Deviana. Rifampicin Ofloxacin Minocyclin (ROM) as an Alternative for Morbus Hansen Therapy**

Keywords: Leprosy, Morbus Hansen, ROM (rifampicin, ofloxacin, minocyclin)

PENDAHULUAN

Morbus Hansen (kusta) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae*.¹ *M. leprae* merupakan bakteri tahan asam yang menginfeksi kulit dan merusak saraf tepi.² Kusta masih menjadi perhatian negara dan dunia. Meskipun telah ada panduan yang jelas untuk pendekatan klinis, pemeriksaan penunjang, dan terapi MDT, masih didapati kasus baru.

WHO telah menginisiasi program eliminasi kusta dengan tujuan mengurangi prevalensi kusta hingga kurang dari 1 kasus per 10.000 populasi pada tahun 2010. Pada Januari 2018 di Geneva, WHO telah mencanangkan program pemutusan transmisi kusta pada anak-anak. Program tersebut meliputi pendekatan aktif untuk penemuan kasus (*active case finding*), peningkatan surveilans, dan deteksi dini kasus kusta pada anak.¹

Terapi kusta telah mengalami perubahan dalam tiga dekade. Dapson yang awalnya

merupakan monoterapi, telah digantikan dengan MDT (*multi-drug therapy*) pada tahun 1982.³ Sejak saat itu, terapi kusta telah difokuskan pada MDT. MDT telah diketahui bukan hanya mempersingkat durasi pengobatan, tetapi juga mengatasi resistensi dapson dan kasus kambuh yang mulai muncul.³

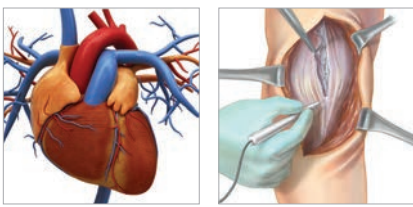
Sesuai rekomendasi WHO saat ini MDT adalah kombinasi rifampisin, dapson, dan klofazimin untuk jenis Morbus Hansen tipe pausibasilar (PB) ataupun tipe multibasilar (MB).⁵ Kasus PB diberi rifampisin 600 mg setiap bulan dan dapson 100 mg setiap hari selama 6 bulan. Sedangkan kasus MB diberi rifampisin 600 mg setiap bulan, klofazimin 300 mg setiap bulan selanjutnya 50 mg setiap hari, dan dapson 100 mg setiap hari selama 12 bulan.² Namun, MDT-WHO kusta memiliki banyak kelemahan, seperti pigmentasi kulit, anemia hemolitik, methemoglobinemia, reaksi hipersensitivitas, dan kepatuhan pasien rendah.⁴ Selain itu, pernah dijumpai efek samping sindrom

dapson.⁴

Ofloksasin, minosiklin, dan klaritromisin merupakan regimen alternatif yang masih bisa digunakan pada pasien dengan kontraindikasi MDT, pasien yang menolak MDT, atau pasien pada kasus *relapse*.⁵ Pada tahun 1997, WHO telah menyetujui penggunaan regimen Rifampisin-Ofloksasin-Minosiklin (ROM) dosis tunggal untuk terapi lesi tunggal kusta tipe pausibasilar. Namun, pada akhir tahun 1990, telah banyak studi terkait penggunaan ROM untuk lesi kusta tipe multibasilar.³ Regimen ROM dianggap menjanjikan sebagai terapi alternatif kusta di masa mendatang karena efek samping yang rendah dan dianggap mampu meningkatkan kenyamanan serta memperbaiki kepatuhan pasien.³

Epidemiologi

Morbus Hansen (kusta) merupakan penyakit infeksi kulit yang sudah lama dikenal dan sampai saat ini masih menjadi *burden disease*.¹ Morbus Hansen sampai saat ini masih menjadi



masalah kesehatan dan perhatian di seluruh dunia.¹ Berdasarkan laporan dari 145 negara, pada tahun 2016 telah dilaporkan 200.000 kasus baru. Sedangkan dari data 138 negara pada akhir tahun 2015, prevalensi kasus kusta adalah sebanyak 176.176 kasus (0,2 kasus per 10.000 penduduk). Jumlah kasus baru di seluruh dunia pada tahun 2015 adalah 211.973 kasus (2,9 kasus baru per 100.000 penduduk). Pada tahun 2014, terdapat 213.899 kasus baru dan pada tahun 2013, terdapat 215.656 kasus baru.¹

Jumlah kasus baru mengindikasikan bahwa transmisi penyakit kusta masih berlanjut. Sebanyak 94% kasus baru ditemukan di 14 negara, sedangkan 6% sisanya tersebar di seluruh dunia.¹ Berdasarkan peta persebaran kasus baru WHO tahun 2015, angka kejadian kasus baru di Indonesia sangat tinggi, yaitu >10.000 kasus baru.¹ Tingginya kasus baru di wilayah endemis membutuhkan pendekatan yang lebih agresif dan evaluasi menyeluruh terkait manajemen kusta.

TERAPI MDT WHO

WHO merekomendasikan terapi MDT untuk kusta.¹ Kombinasi terapi rifampisin 600 mg/ bulan dan dapson 100 mg/ hari selama 6 bulan untuk kusta tipe pausibasiler. Sedangkan rifampisin 600 mg/ bulan, klofazimin 300 mg/ bulan, dilanjutkan dengan klofazimin 50 mg/ hari serta dapson 100 mg/ hari selama 12 bulan untuk kusta tipe multibasilar.¹

Efek samping terkait pengobatan telah banyak dilaporkan. Selain efek samping, juga telah dilaporkan adanya resistensi regimen MDT.^{3,4,12}

1. Rifampisin

Rifampisin merupakan bakterisid kuat dalam pengobatan kusta. Rifampisin menghambat aktivitas *DNA-dependent RNA polymerase* dengan cara membentuk ikatan dengan enzim polimerase, sehingga sintesis RNA bakteri terhambat.⁶ Sebagai bakterisidal kuat, rifampisin mampu membunuh 99% kuman kusta dalam 1 kali pemberian.⁵

Rifampisin diberikan dengan dosis 600 mg/ bulan atau 10-15 mg/kgBB per bulan pada anak-anak.⁵

Efek samping rifampisin antara lain:

- Gangguan fungsi ginjal dan hati. Pada umumnya dosis rifampisin 600 mg/bulan

- aman, kecuali ada penyakit sebelumnya.
- Kelainan/ erupsi kulit
- Gangguan pencernaan misalnya rasa nyeri, mual, muntah, dan diare
- *Flu like syndrome*
- Perubahan warna urin menjadi merah.⁵

DNA sequencing method untuk mendeteksi resistensi telah banyak membantu penemuan kasus resistensi obat kusta. Saat ini, resistensi terkait dapson, rifampisin, dan golongan kuinolon dapat diidentifikasi dengan mencari mutasi gen dengan metode biologi molekuler skala besar, tidak lagi menggunakan kultur pada telapak kaki mencit. Resistensi terhadap rifampisin dan dapson telah dilaporkan.⁸

2. Dapson

Dapson merupakan obat antibiotik dan antiinflamasi yang dapat digunakan untuk berbagai penyakit, seperti lepra, dermatosis vesikobulosa, vaskulitis, malaria, juga *Pneumonitis carinii pneumonia*.⁹ Dapson memiliki efek bakterisidal namun tidak sekuat rifampisin.¹⁰ Dapson diberikan dalam dosis 100 mg/hari atau 1-2 mg/kgBB untuk anak-anak.⁷

Dapson jarang memiliki efek samping, namun dapat mengakibatkan terjadinya *Dapsone Hypersensitivity Syndrome* (DHS) atau Sindrom Sulfon yang ditandai trias: demam, erupsi kulit, dan keterlibatan organ tubuh (paru, hati, sistem saraf, dan sebagainya), dapat juga disertai malaise, dermatitis eksfoliatif, ikterus disertai nekrosis hati, limfadenopati, methemoglobinemia, dan anemia.⁹

Efek samping dapson yang paling sering adalah hemolisis yang berhubungan erat dengan dosis; dapat terjadi pada hampir setiap pasien yang menerima 200-300 mg dapson sehari. Dosis 100 mg pada orang normal atau dosis kurang dari 50 mg pada penderita defisiensi enzim G6PD tidak menimbulkan hemolisis.⁹

Resistensi terhadap dapson telah dilaporkan sejak tahun 1964, pertama kali oleh Petit dan Rees, disusul adanya resistensi yang meningkat di berbagai negara.¹⁰

3. Klofazimin

Klofazimin merupakan obat antikusta yang memiliki efek bakterisidal lemah. Klofazimin diberikan 300 mg/bulan selanjutnya 50 mg/ hari.

Efek samping klofazimin adalah hiperpigmentasi kulit dan mukosa (perubahan warna kulit menjadi kecoklatan), kering, iktiosis, pruritus, erupsi akneiform, ruam pada kulit, dan reaksi fotosensitivitas.⁵ Hiperpigmentasi kulit karena klofazimin merupakan zat warna dan dideposit terutama pada sel sistem retikuloendotelial, kulit, dan mukosa.¹⁰ Efek samping lain adalah gangguan saluran cerna berupa mual, muntah, nyeri perut, dan diare. Nyeri perut terjadi karena endapan kristal klofazimin dalam usus halus yang menyebabkan inflamasi di ujung usus halus.⁵

Sebuah penelitian retrospektif di Brazil menemukan bahwa efek samping muncul pada 45% pasien yang diterapi MDT, 43,85% terkait dapson, 12,3 % terkait rifampisin, dan 9,25% terkait klofazimin. Dua pasien menderita leukopenia berat dan satu pasien dilaporkan meninggal.¹¹ Sebuah studi dari pusat Lepra menemukan 24,7% pasien mengalami anemia hemolisis setelah terapi MDT.¹¹

Anemia sebagai efek samping dapson mungkin tidak banyak dilaporkan karena jarang dilakukan pemeriksaan darah rutin sebelum memulai terapi MDT. Sindrom hipersensitivitas dapson juga dilaporkan di Nepal sebanyak 2%.

Efek samping menyebabkan kepatuhan pasien rendah. Di Assam, India, pada tahun 2002-2005, kasus *default* terjadi sebanyak 35,1% pasien MDT, di New Delhi kasus *default* mencapai 60%, sedangkan di Filipina kasus *default* mencapai 30%.¹¹

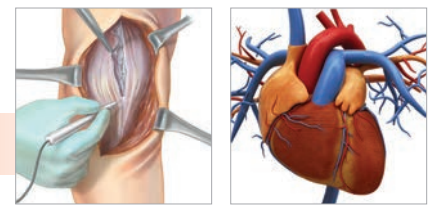
Pasien yang rutin kontrol ke klinik, juga tidak menjamin bahwa pasien tidak putus obat. Weiland, *et al*, mengemukakan bahwa pada 33% pasien kusta tipe MB yang mendapat regimen MDT, tidak ditemukan metabolit obat dalam urinya.¹¹

Pendekatan terapi alternatif, yang memiliki efek samping minimal serta mudah diterima pasien, perlu diupayakan sehingga angka eliminasi kasus kusta meningkat dan timbulnya kasus baru dapat ditekan, sesuai harapan capaian global WHO 2018.

ROM (Rifampisin – Ofloksasin – Minosiklin)

1. Ofloksasin

Ofloksasin (*4-floroquinolone*) merupakan



antibiotik yang memiliki efek antibakterisidal moderat untuk *M.leprae*.¹² Ofloksasin berikatan dengan subunit A pada *DNA gyrase* (*gyrA*) dan menghambat replikasi DNA bakteri.¹² Ofloksasin dianggap sebagai terapi kusta yang menjanjikan karena memiliki efek bakterisidal pada penelitian menggunakan model *murine* selama 4 minggu; ofloksasin mampu mematikan 99,99% *M.leprae*.¹⁴

Dosis optimal harian ofloksasin adalah 400 mg.¹⁰ Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran cerna dan saraf pusat, namun jarang dan biasanya tidak membutuhkan penghentian obat.¹⁰

Ji Baohong, *et al*, (1994) meneliti efektivitas ofloksasin pada 24 pasien kusta tipe LL. Didapatkan bahwa pasien yang diterapi ofloksasin 400 mg per hari menunjukkan perkembangan klinis yang bermakna, penurunan cepat dan signifikan morfologi indeks (MI) dari hasil spesimen kulit, serta mampu membunuh 99% dan 99,99% *M.leprae* pada terapi selama 14 dan 28 hari.⁷

Walaupun tidak digunakan sebagai terapi primer kusta, kombinasi fluorokuinolon (ofloksasin dan moxifloksasin) memiliki peran penting sebagai terapi alternatif pasien yang mengalami intoleransi, resisten, atau tidak ada perbaikan klinis setelah diterapi dengan MDT.¹⁴

2. Minosiklin

Minosiklin merupakan satu-satunya golongan tetrasiklin yang mampu mematikan bakteri *M. leprae*. Efek anti-bakterisidal dari minosiklin akan meningkat jika dikombinasikan dengan obat antikusta lain; bekerja menghambat sintesis protein dengan cara berikatan dengan ribosom 30s subunit, memblokir ikatan RNA transfer aminoasil ke kompleks ribosom RNA *massanger*. Dosis standar harian minosiklin adalah 100 mg.¹⁰

Efek samping paling sering dijumpai pada penggunaan jangka panjang adalah pewarnaan pada gigi bayi dan anak (usia hingga 8 tahun). Efek tersebut timbul jika minosiklin diberikan jangka panjang pada wanita hamil dan anak-anak dalam fase perkembangan gigi.¹³

Penggunaan regimen ROM, sebenarnya telah disetujui WHO sejak tahun 1997, tetapi terbatas untuk kasus kusta pausibasiler lesi tunggal dan diberikan dosis tunggal. ROM sebagai terapi untuk lesi tunggal juga sudah tidak dipakai sejak 5 tahun setelahnya.⁸ WHO merekomendasikan regimen alternatif terdiri dari rifampisin 600 mg, ofloksasin 400 mg, dan minosiklin (ROM) selama 24 bulan pada pasien yang menolak atau dengan kontraindikasi MDT.⁴

Kombinasi rifampisin dan obat antikusta baru seperti minosiklin, klaritromisin, dan florokuinolon lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi dapson dan klofazimin, dan nampaknya menjadi terapi yang dapat diterima oleh pasien dengan baik.¹⁴

Setia, *et al*, (2011) melakukan metaanalisis membandingkan 6 data penelitian efektivitas ROM vs. MDT, serta diteliti juga efektivitas ROM sendiri sebagai terapi kusta dari 8 data penelitian.³ Dari 6 studi, 4 di antaranya meneliti perbandingan dosis tunggal ROM vs MDT pada lesi kusta tipe pausibasiler. Sedangkan, 2 sisanya meneliti perbandingan dosis multipel ROM vs MDT pada lesi kusta tipe multibasiler. Hasilnya didapatkan pemberian dosis tunggal ROM pada lesi pausibasiler tidak lebih efektif dibandingkan dengan pemberian MDT (RR: 0,91, 95% CI: 0,86-0,97). Analisis data dosis multipel ROM vs MDT tidak tercapai, (*proportion change*: -4%, 95% CI: -31%-23%) karena sedikitnya sampel informasi yang didapat. Namun, studi oleh Deshmukh, *et al*, (2003) mendapati bahwa terapi ROM lebih unggul dibandingkan dengan MDT. Sejalan dengan hasil penelitian tersebut, pemberian ROM dosis multipel (pemberian dosis bulanan) akan lebih efektif dibandingkan pemberian dosis tunggal.³ Metabolisme *M.leprae* yang lambat membutuhkan beberapa kali dosis mematikan dalam periode atau durasi yang lama.¹¹

Penelitian efektivitas ROM sendiri sebagai antikusta pada 8 studi penelitian, menunjukkan perbaikan klinis walaupun efektivitasnya berbeda pada masing-masing-masing studi.³ Basuki S dan Rahmi M (2017) mengungkapkan bahwa pasien yang mengalami relaps setelah diterapi MDT, mengalami perbaikan klinis dan

penurunan morfologi indeks sebanyak 40% setelah diterapi dengan rifampisin 600 mg/hari dan ofloksasin 400 mg/hari.¹⁴

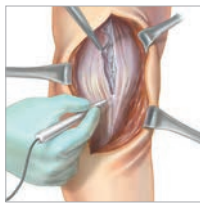
Penelitian lain membandingkan efektivitas ROM dengan MDT melalui studi analisis metode kohort retrospektif dari rekam medik pasien kusta tipe MB yang menerima regimen ROM ataupun MDT selama 12 bulan (12 dosis) di RS Hasan Sadikin Bandung. Data diambil dari tahun 1999-2013. Dari penelitian tersebut, efektivitas terapi didapati pada kedua kelompok (ROM dan MDT), dibuktikan dengan penurunan morfologi indeks (MI) pada keduanya. Namun, regimen ROM lebih signifikan dibandingkan MDT (nilai $p=0,003$).⁴

Studi Mane, *et al*, (1997) seperti dikutip Setia Maninder S, *et al*, meneliti efektivitas dosis multipel ROM (sekali sebulan selama 6 bulan) pada pasien kusta tipe pausibasiler dibandingkan dengan dosis multipel ROM (sekali sebulan selama 24 bulan) pada lesi kusta tipe multibasiler. Hasil penelitian menunjukkan respons terapi yang baik di antara pasien dengan lesi kusta pausibasiler.³ Sebuah studi eksperimental pada bayi mencit yang telah dihilangkan kelenjar timusnya dan terinfeksi *M. leprae*, mendapati bahwa ofloksasin dan minosiklin secara signifikan lebih poten dibandingkan dapson dan klofazimin dalam mengeliminasi *M. leprae*.⁴

Dapson dan klofazimin diklaim sebagai obat kusta yang memiliki sifat bakteriostatik dan bakterisidal lemah.⁴ Sementara minosiklin dan ofloksasin lebih bersifat bakterisidal kuat, sehingga keduanya mampu mengeliminasi bakteri *M.leprae* dengan cepat dan signifikan.⁴

SIMPULAN

Regimen ROM (Rifampisin-Ofloksasin-Minosiklin) dianggap menjanjikan sebagai terapi alternatif kusta. Meskipun ROM belum dapat dibuktikan sebagai terapi alternatif kusta, banyak studi menunjukkan efektivitasnya pada kusta tipe pausibasiler ataupun multibasiler. Selain itu, efek bakterisidal ofloksasin dan minosiklin yang kuat dianggap menjanjikan sebagai obat kusta di masa mendatang.



DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO to publish first official guidelines on leprosy diagnosis, treatment and prevention [Internet]. 2018. Available from: http://www.who.int/neglected_diseases/news/WHO-to-publish-first-guidelines-on-leprosy-diagnosis/en/
2. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell JE, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th. Mc. Graw Hill; 2012.
3. Setia MS, Shinde SS, Jerajani 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.
4. Moestopo O, Gunawan H, Dahlan A. Comparison of effectiveness between rifampicin ofloxacin- minocycline regimen and multidrug therapy-World Health Organization in multibacillary leprosy patient. *Althea Med J*. 2016;3(4):661-5.
5. Pedoman Nasional Program Pengendalian Penyakit Kusta. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2012
6. NIH. Rifampicin [Internet]. 2019. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rifampicin#section=Top>
7. Ji B, Perani EG, Petinom C, N'Deli L, Grosset JH. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(4):662-7.
8. Rao PN, Jain S. Newer management option in leprosy. *Indian J Dermatol*. 2013;58(1): 6-11
9. Kusumastanto VA, Esti PK. Sindroma dapson pada pasien morbus hansen. *CDK* 2015;42(2)
10. Djuanda A. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 5th Ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Indonesia; 2007
11. Lockwiid, Diana NJ, Cunha, Maria DAG. Developing new MDT regimens for MB patient; Time to test ROM 12 months regimen globally. *Lepr Rev*. 2012;83:241-4
12. William DL, Gillis TP. Drug resistant - leprosy: Monitoring and current status. *Lepr Rev*. 2012;83:269-81
13. Drugs.com. Minocycline [Internet]. 2019. Available from: <https://www.drugs.com/pro/minocycline.html>
14. Basuki S, Rahmi M. Relapse of multibacillary leprosy treated with rifampicin and ofloxacin: A case report. *J Pigmentary Disorder*. 2017

Follow Us on Instagram
@kalbemed

