

Nilai Diagnostik *Leprosy Rapid Test* untuk Menegakkan Diagnosis Morbus Hansen

Silvi Suhardi¹, Athuf Thaha¹, Rusawardiana¹, R.M. Suryadi Tjekyan²

1. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Unsri/RSMH Palembang
2. Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Unsri

Abstrak

Morbus Hansen (MH) masih merupakan masalah kesehatan serius. Gambaran klinis MH yang luas menyebabkan diagnosis MH sulit dibangun. Penegakan diagnosis MH secara akurat penting dalam memutuskan rantai transmisi dan keterlambatan pengobatan. *Leprosy rapid test* (LRT) merupakan sarana diagnostik yang cepat dan sederhana untuk mendiagnosis MH secara akurat. Tujuan penelitian ini untuk menentukan nilai diagnostik LRT dalam mendiagnosis MH dibandingkan dengan *slit skin smear* (SSS) pada pasien presuntif MH di RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSUPMH) Palembang. Uji diagnostik dengan rancangan potong lintang dilakukan dari November 2014 hingga Februari 2015. Total 110 pasien presuntif MH yang berobat ke poliklinik Divisi Dermatologi Infeksi RSUPMH Palembang dan memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dengan metoda *consecutive*. Seluruh partisipan dilakukan pemeriksaan LRT, SSS dan histopatologi. Sensitivitas, spesifisitas, akurasi dan *area under curve* of LRT secara signifikan lebih tinggi daripada SSS (98,1% vs 85,71%; 80% vs 60%; 97% vs 85% dan 0,890 vs 0,72; secara berurutan). *Leprosy rapid test* memberikan nilai diagnostik lebih tinggi secara signifikan dibandingkan SSS di RSUPMH Palembang. *Leprosy rapid test* dapat digunakan sebagai pengganti SSS sebagai pemeriksaan penunjang MH.

Kata kunci: Morbus Hansen, *leprosy rapid test*, *slit skin smear*, histopatologi, nilai diagnostik

Abstract

Morbus Hansen (MH) remains a big health problem. Clinical features of MH varies widely, makes difficult in diagnosing MH. The accurate diagnosis of MH is necessary in breaking the chain of transmission and delay treatment. Leprosy rapid test (LRT) is a simple rapid diagnostic tool to diagnose MH accurately. This aim of this study to determine the diagnostic values of LRT in diagnosing MH compare to slit skin smear (SSS) in presumptive MH patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital (RSUPMH) Palembang. Diagnostic test with cross sectional design was conducted from November 2014 to February 2015. A hundred and ten presumptive MH patients who fulfilled inclusion criterias in the Dermatology Infection Outpatient Clinic at RSUPMH Palembang were included by consecutive sampling. All participants were examined with LRT, SSS and histopathological. The sensitivity, specificity, accuracy and area under curve of LRT are significantly higher than SSS (98,1% vs 85,71%; 80% vs 60%; 97% vs 85% and 0,890 vs 0,72; respectively). Leprosy rapid test provides significantly higher diagnostic values than SSS in RSUPMH Palembang. It can be used instead of SSS as MH diagnostic tool.

Keywords: Morbus Hansen, *leprosy rapid test*, *slit skin smear*, histopatologic, diagnostic value

1. Pendahuluan

Morbus Hansen (MH) merupakan penyakit infeksi kronis disebabkan *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) yang mengenai saraf perifer dan kulit.^{1,2} Penyakit ini masih merupakan masalah kesehatan yang serius di beberapa negara endemik karena dapat menyebabkan gangguan fisik permanen sehingga menurunkan kualitas sumber daya manusia.³

Gambaran klinis MH yang cukup luas menyebabkan diagnosis MH sulit dibangun sehingga penting

dilakukan pemeriksaan penunjang.⁴ Pada beberapa tempat terutama dimana akses klinisi MH berpengalaman terbatas atau tidak ada, petugas kesehatan pelayanan primer seringkali tidak mampu mengidentifikasi gejala klinis MH sehingga pasien sering salah didiagnosis dan terapi. Keterlambatan diagnosis MH terutama tipe multibasiler (MB), menimbulkan transmisi *M. leprae* dari pasien ke kontak lingkungan sekitar terus berlangsung serta keterlambatan pengobatan menyebabkan terjadi kerusakan saraf yang ireversibel.^{5,6} *Slit skin smear* (SSS) masih merupakan pemeriksaan penunjang MH

paling standar untuk menemukan kuman BTA dengan sensitivitas 63% dan spesifisitas 85%⁷⁻⁹ Kekurangan SSS adalah prosedur pemeriksaan SSS menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien akibat sayatan dari 6 tempat, memerlukan infrastruktur laboratorium baik dan pemeriksa profesional terlatih, sering tidak tersedia pada pusat pelayanan kesehatan primer serta hasil pemeriksaan memerlukan waktu dua hari.¹⁰ Pemeriksaan histopatologi merupakan pemeriksaan baku emas MH.^{11,12} Beberapa keuntungan pemeriksaan histopatologi yaitu dapat mengkonfirmasi diagnosis MH, mengklasifikasi spektrum MH secara akurat, menilai aktivitas penyakit dan respon pengobatan serta mendiagnosis reaksi MH.¹² Namun pemeriksaan histopatologi merupakan alat diagnostik bersifat invasif, memerlukan waktu 1-2 pekan, biaya relatif mahal dan harus dinilai oleh ahli patologi berpengalaman.¹¹ *Leprosy rapid test* (LRT) adalah uji untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen spesifik *M. leprae* didasarkan pada konsep *lateral flow immunoassay*. Keuntungan LRT yaitu pemeriksaan praktis dapat dilakukan oleh pelayan kesehatan atau pasien sendiri, tidak memerlukan alat canggih, mudah digunakan dan diinterpretasikan dalam waktu relatif singkat (10-20 menit).¹³ Sensitivitas dan spesifisitas LRT yaitu 93,8% dan 97,4%, secara berurutan.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menentukan nilai diagnostik LRT dibandingkan SSS dengan pemeriksaan histopatologi sebagai baku emas untuk membangun diagnosis MH.

2. Metode

Penelitian yang dilakukan merupakan uji diagnostik dengan rancangan potong lintang. Sampel penelitian diambil melalui metoda *consecutive sampling* yaitu semua pasien presumtif MH yang berobat ke poliklinik Divisi Dermatologi Infeksi RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSUPMH) Palembang, diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah semua pasien didiagnosis presumtif MH yang bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani persetujuan setelah penjelasan. Kriteria eksklusi adalah pasien MH telah mendapatkan MDT dan ROM. Semua subjek penelitian dilakukan penandatanganan persetujuan, anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan SSS, LRT, dan histopatologi. Semua hasil pemeriksaan dicatat dalam status penelitian. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 20.0, MedCalc versi 12.7, EpiCalc2000 dan CATMaker. Protokol penelitian telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian RSUPMH dan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

3. Hasil

Sebanyak 110 subjek penelitian diikutsertakan. Karakteristik demografik subjek penelitian yaitu rentang usia adalah 5-83 tahun dengan rerata 41,26 tahun. Kelompok usia terbanyak adalah 20-29 tahun yaitu 26

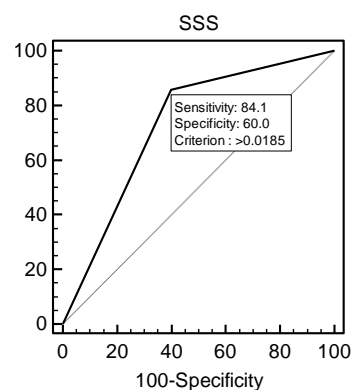
orang (23,6%). Jumlah keseluruhan subjek laki-laki 77 orang (70%) dan subjek perempuan 33 orang (30%). Rasio antara subjek penelitian laki-laki dibandingkan perempuan adalah 2,3:1. Tipe MH terbanyak adalah tipe *Borderline Lepromatous* (BL) sebanyak 60 orang (54,5%).

Sensitivitas pemeriksaan SSS didapatkan 85,75%, spesifisitas 60%, akurasi 85%, dan *area under curve* (AUC) 72,9%. Hasil diagnostik pemeriksaan SSS menggunakan kurva ROC disajikan pada Tabel 1 dan **Gambar 1**. Uji Kappa pemeriksaan SSS didapatkan nilai 0,867 (*confidence interval* (CI) 95% 0,740-0,994; *standar error* 0,065)

Tabel 1. Nilai diagnostik SSS

No	Nilai Diagnostik	SSS	CI 95%
1.	Sensitivitas	85,71%	79-92
2.	Spesifisitas	60%	17-100
3.	NPV	17%	-1-34
4.	PPV	98%	95-100
5.	LR+	2,14	0,73-6,29
6.	LR-	0,24	0,1-0,56
7.	LR test	1,9	-
8.	Akurasi	85%	0,76-0,90
9.	AUC	72,9%	0,635-0,809

Ket: SSS = *slit skin smear*; LR+ = *positive likelihood ratio*; LR- = *negative likelihood ratio*; AUC = *area under curve*; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*



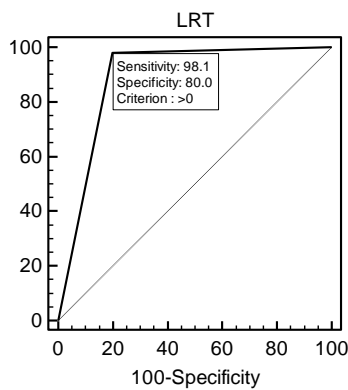
Gambar 1. Kurva ROC pemeriksaan SSS

Sensitivitas pemeriksaan LRT didapatkan 98,1%, spesifisitas 80%, akurasi 97%, dan AUC 89%. Hasil diagnostik pemeriksaan LRT menggunakan kurva ROC disajikan pada Tabel 2 dan Gambar 2. Uji Kappa pemeriksaan LRT didapatkan nilai 0,918 (CI 95% 0,759-1,000, *standar error* 0,081).

Tabel 2. Nilai diagnostik LRT

No	Nilai Diagnostik	LRT	CI 95%
1.	Sensitivitas	98,1%	93,3–99,8
2.	Spesifisitas	80%	28,4–99,5
3.	NPV	67%	29–100
4.	PPV	99%	97–100
5.	LR+	4,90	0,8–28,3
6.	LR–	0,024	0,006–0,1
7.	LR test	4,876	–
8.	Akurasi	97%	0,92–0,99
9.	AUC	89%	0,817–0,942

Ket: LRT = *leprosy rapid test*; LR+ = *positive likelihood ratio*; LR- = *negative likelihood ratio*; AUC = *area under curve*; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*



Gambar 2. Kurva ROC pemeriksaan LRT

Nilai diagnostik sensitivitas, spesifisitas, *negative predictive value*, akurasi dan AUC LRT didapatkan lebih tinggi secara bermakna daripada pemeriksaan SSS. Perbandingan nilai diagnostik antara LRT dan SSS disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Perbandingan nilai diagnostik LRT dan SSS

No	Nilai Diagnostik	LRT	SSS	Z test	p	Ket
1.	Sensitivitas	98,1%	85,71%	3,12	0,000899	S
2.	Spesifisitas	80%	60%	3,09	0,001002	S
3.	NPV	67%	17%	7,38	0,000000	S
4.	PPV	99%	98%	0,06	0,477884	NS
5.	LR+	4,90	2,14	–	–	–
6.	LR–	0,024	0,24	–	–	–
7.	LR test	4,876	1,9	–	–	–
8.	Akurasi	97%	85%	2,87	0,002026	S
9.	AUC	0,890	0,729	2,87	0,002060	S

Ket: LRT = *leprosy rapid test*; SSS = *slit skin smear*; S = signifikan; NS = non signifikan LR+ = *positive likelihood ratio*; LR- = *negative likelihood ratio*; AUC = *area under curve*; PPV = *positive predictive value*; NPV = *negative predictive value*

4. Pembahasan

Pada penelitian ini kelompok usia subjek penelitian terbanyak adalah usia 20-29 tahun yaitu 26 orang (23,6%). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Widodo-Menaldi 44,6% mengenai usia 25-44 tahun dan penelitian Correa menunjukkan pada laki-laki terbanyak usia 20-34 tahun serta perempuan 35-49 tahun. Predileksi MH pada usia produktif dapat menjadi permasalahan serius karena dapat mengganggu produktivitas dan kehidupan sosial ekonomi sehingga pasien menjadi bergantung pada anggota keluarga.^{15,16}

Jumlah subjek penelitian ini menunjukkan laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan 2,3:1. Hasil tersebut serupa dengan penelitian Widodo-Menaldi, Correa dan Varkevisser menunjukkan MH cenderung mengenai laki-laki sebanyak 61,7%, 51,7% dan 65,8% secara berurutan.¹⁵⁻¹⁷ Hal ini mungkin disebabkan tradisi adat Timur dan status perempuan lebih rendah menyebabkan perempuan jarang keluar rumah untuk bekerja sehingga pajanan patogen berkurang dan mobilitas untuk aktif mencari pengobatan masih kurang.^{4,15}

Tipe MH yang paling banyak pada penelitian ini adalah tipe BL sebanyak 54,5%. Hal ini serupa dengan penelitian Widodo-Menaldi yang mencatat terdapat 80% pasien MB. Tapi pada penelitian Correa menunjukkan 42,3% tipe LL. Hal ini mungkin disebabkan masih banyak terjadi keterlambatan diagnosis sehingga perjalanan penyakit terus berlangsung.^{15,16}

Nilai sensitivitas LRT pada penelitian ini sebesar 98,1%. Penelitian Buhrer-Sekula menggunakan LRT lama dengan deteksi satu antibodi didapatkan nilai sensitivitas sebesar 85%.¹⁸ Hal ini menunjukkan LRT baru dengan mendeteksi dua antibodi dapat mendiagnosis MH jauh lebih baik daripada LRT lama. Nilai sensitivitas penelitian ini juga lebih tinggi dari penelitian Duthie dkk. tahun 2014 sebesar 93,8%.¹⁴ Hal ini mungkin disebabkan sampel penelitian ini lebih banyak didapatkan pasien tipe MB, karena pada pasien tipe MB antibodi terbentuk lebih baik daripada pasien tipe pausibasiler (PB).

Spesifisitas pemeriksaan LRT pada penelitian ini adalah 80%. Nilai ini lebih rendah daripada penelitian Buhrer-Sekula dan Duthie dkk. yang menunjukkan nilai spesifisitas sebesar 87% dan 97,4%, secara berurutan.^{14,18} Hal ini disebabkan penelitian ini hanya berbasis rumah sakit dan tidak megikutsertakan narakontak, sedangkan penelitian Buhrer-Sekula dan Duthie berbasis populasi dengan sampel besar dan mengikutsertakan narakontak sehat sehingga meningkatkan nilai spesifisitas.

Hasil analisis uji diagnostik menunjukkan didapatkan sensitivitas, spesifisitas, *negative predictive value*,

akurasi dan AUC pemeriksaan LRT lebih tinggi secara bermakna menurut statistik daripada SSS. Jadi secara keseluruhan pemeriksaan LRT memberikan nilai diagnostik lebih baik dibandingkan pemeriksaan SSS.

Leprosy rapid test merupakan alat yang mudah dioperasikan dibandingkan SSS. Pada SSS apabila didapatkan hasil yang negatif harus diulang tiga kali berturut-turut untuk dipastikan negatif. Pada LRT keberadaan *M. leprae* lebih mudah dideteksi karena LRT merupakan uji kualitatif cepat untuk mendeteksi antibodi spesifik terhadap *M. leprae* dengan nilai diagnostik tinggi, objektif, cepat dan akurat dibandingkan SSS.

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan LRT mempunyai nilai diagnostik yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan SSS untuk diagnosis MH di RSUPMH Palembang dan dapat digunakan sebagai alat diagnostik pengganti SSS. Saran peneliti perlu dilakukan penelitian berbasis populasi dengan instrumen sama untuk semakin mendukung bahwa LRT ini dapat menggantikan SSS untuk diagnosis MH.

5. Kesimpulan

Pada penelitian ini hasil nilai diagnostik pemeriksaan LRT didapatkan nilai Sn dan Sp adalah sebesar 98,1% dan 80% dengan AUC 0,890; p 0.000; PPV 99%, NPV 67%; LR+ 4,9; LR- 0,024 dan akurasi 97%. Nilai diagnostik pemeriksaan pulsan SSS didapatkan Sn dan Sp adalah 85,71% dan 60% dengan AUC 0,729; p 0.030; PPV 98%; NPV 17%; LR+ 2,14; LR- 0,24 dan akurasi 85%. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan LRT mempunyai nilai diagnostik yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan SSS untuk diagnosis MH di RSUPMH Palembang dan dapat digunakan sebagai alat diagnostik pengganti SSS.

Daftar Acuan

1. Lee DJ, Rea TH, Modlin RL. Leprosy. In: Wolff K, Goldsmith LA, Kat SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol 2. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2012. p. 2253-63.
2. Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Immunology. In: Bryceson A, Pfaltzgraff RE, editors. Leprosy. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1990. p. 93-113.
3. Rafferty J. Curing the stigma of leprosy. *Lepr Rev* 2005; 76: 119–26.
4. Kar HK, Kumar B, editors. IAL Textbook of Leprosy. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers LTD; 2010.
5. Deps PD, Guedes BV, Bucker FJ, Andreatta MK, Marcari RS, Rodrigues LC. Delay in diagnosis of

- leprosy in the Metropolitan Region of Vitoria, Brazil. *Lepr Rev* 2006; 77: 41-7.
6. Van Veen NH, Meima A, Richardus JH. The relationship between detection delay and impairment in leprosy control: a comparison of patient cohorts from Bangladesh and Ethiopia. *Lepr Rev* 2006; 77: 356-65.
7. Sehgal VN, Joginder. Slit-skin smear in leprosy. *Int J Dermatol* 1990; 29(1): 9-16.
8. Parkash O, Kumar A, Pandey R, Nigam A, Girdhar BK. Performance of a lateral flow test for the detection of leprosy patients in India. *J Med Microbiol* 2008;57:130-2.
9. Gupta R, Kar HK, Bharadwaj M. Revalidation of various clinical criteria for the classification of leprosy – a clinic-pathological study. *Lepr Rev* 2012; 83: 354-62.
10. Lyon S, da Silva RC, Lyon AC, Grossi MA, Lyon SH, Azevedo M, et al. Association of the ML flow serological test with slit skin smear. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41 Suppl 2: 23-6.
11. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(2): 338-81.
12. Singh A, Weng X, Nath I. Skin biopsy in leprosy. In: Khopkar U, editor. Skin Biopsy – Perspectives. Shanghai: InTech; 2011. p. 73-86.
13. Lyon S, Lyon AC, da Silva RC, Grossi MA, Lyon SH, Sekula SB, et al. A comparison of ML flow serology and slit skin smears to assess the bacterial load in newly diagnosed leprosy patients in Brazil. *Lepr Rev* 2008; 79: 162-70.
14. Duthie MS, Balagon MF, Maghanoy A, Orcullo FM, Cang M, Dias RF, et al. Rapid quantitative serological test for detection of infection with *Mycobacterium leprae*, the causative agent of leprosy. *J Clin Microbiol* 2014; 52(2): 613-9.
15. Widodo AA, Menaldi SL. Characteristics of leprosy patients in Jakarta. *J Indon Med Assoc*. 2012;62:423-7.
16. Correa RGC, Aquino DMC, Caldas AJM, Amaral DKC, Franca FS, Mesquita ERR. Epidemiological, clinical, and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral service in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45(1):89-94.
17. Varkevisser CM, Lever P, Alubo O, Burathoki K, Idawani C, Moreira TM, et al. Gender and leprosy: case studies in Indonesia, Nigeria, Nepal and Brazil. *Lepr Rev* (2009);80:65–76.
18. Sekula SB, Illarramendi X, Teles RB, Penna MLF, Nery JAC, Sales AM, et al. The additional benefit of the ML flow test to classify leprosy patients. *Acta Trop* 2009; 111(2): 172-6.