

Case Reports: Studi Efek Samping OAT pada Pasien Tuberculosis dengan Diabetes Melitus Tipe 2 dan Anemia

Case Reports: Study of OAT Side Effects in Tuberculosis Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Anemia

Riskita Fiannisa^{1*}

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

*Korespondensi: riskitafiannisa19@gmail.com

Abstract

*Tuberculosis (TB) is a disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. The treatment is complicated by side effects of drugs, causes treatment must be stopped temporarily. The research method used is descriptive research with a case study approach. Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) due to anti-tuberculosis drugs (ATD) characterized by fever, skin eruptions, damage to internal organs, and peripheral blood eosinophilia. The patient, a 58-year-old woman, complaints of burning sensation on the skin all over the body had been present for more than 2 weeks before being admitted to the hospital. She complained too the sudden burning sensation, red rash on the skin and itchy, dry lips; cracked and festering, eyes and palms yellowing and stiff in the joints. According to the patient, all complaints arise immediately after taking ATD. The patient got TB for four months ago and had type II Diabetes Mellitus. Physical examination found the general state to be moderately ill, compos mentis and increased of temperature. Eye examination found the sclera appeared icteric, on local examination of the mouth there's yellowish crusts on the lips and dirty tongue, and Palpation found the lymph nodes were enlarged in the suboccipital and superficial cervical lymph nodes. Skin examination, macular efflorescence was evenly distributed. Laboratory examination found eosinophilia, elevated liver enzymes and decreased kidney function. The treatment is in the form of NaCl compresses on crust 3 times a day, Methylprednisolone 1 x 6.25 mg and insulin aspart 10 U/day for control the blood sugar. Immediately, ATD is discontinued due to DHS, then the physician could choose between desensitizing drug that triggers hypersensitivity or switching to another regimen.*

Keyword: DHS, Diabetes Mellitus, Tuberculosis

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan TB dipersulit dengan adanya reaksi efek samping, sehingga pengobatan harus dihentikan sementara. Metode penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan studi kasus. *Drug Hypersensitivity Syndrome* (DHS) akibat obat anti tuberkulosis (OAT) dapat muncul ditandai dengan gejala demam, erupsi kulit, kerusakan organ dalam, dan eosinophilia darah tepi. Pasien wanita (58 tahun) datang dengan keluhan rasa panas pada kulit seluruh badan yang timbul sejak lebih dari 2 minggu sebelum masuk rumah sakit. Keluhan disertai rasa panas mendadak, ruam pada kulit yang berwarna merah dan gatal, bibir kering; pecah-pecah dan bernanah, mata dan telapak tangan terlihat kuning serta kaku pada sendi. Menurut pasien semua keluhan muncul sesaat setelah pasien meminum OAT. Pasien menderita TB sejak empat bulan yang lalu dan memiliki komorbiditas Diabetes Melitus tipe II. Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit sedang, kesadaran compos mentis dan didapatkan peningkatan suhu. Pada pemeriksaan mata sklera tampak ikterik, pemeriksaan lokalis mulut terdapat krusta kekuningan pada bibir dan lidah

kotor, serta pada perabaan limfa nodi membesar pada kelenjar getah bening suboksipital dan servikal superfisial. Pada pemeriksaan kulit didapatkan efloresensi makula eritem yang tersebar merata. Pada pemeriksaan penunjang, didapatkan eosinophilia, peningkatan enzim hepar dan penurunan fungsi ginjal. Penatalaksanaan yang diberikan berupa kompres NaCl pada krusta 3 kali sehari, Metilprednisolon 1 x 6,25 mg dan pemberian insulin aspart 10 U/hari untuk mengontrol gula darah. OAT segera dihentikan karena DHS, kemudian klinisi dapat memilih antara melakukan desensitisasi obat yang memicu hipersensitivitas atau mengganti dengan regimen lain.

Kata kunci: DHS, Diabetes Melitus, Tuberkulosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, saat ini masih menjadi masalah besar dalam sistem kesehatan. TB salah satu dari 10 besar penyebab kematian di seluruh dunia dan menyebabkan kematian hanya dengan satu agen infeksi saja. Pada tahun 2019 secara global, diperkirakan 10 juta orang terinfeksi TB. Ada 1,2 juta kematian hanya karena TB. Indonesia merupakan negara penyumbang kasus TB terbanyak setelah India, dengan penambahan kasus dari 331.703 pasien di tahun 2015 menjadi 562.049 pasien di tahun 2019 (*World Health Organization*, 2020)

Tuberkulosis merupakan ancaman kesehatan masyarakat yang serius kecuali dapat ditangani dengan baik. Tujuan terapinya ialah memastikan kesembuhan tanpa adanya relaps, mencegah kematian dan menghambat penularan. Namun, pengobatan TB dipersulit dengan kebutuhan regimen *multidrug* yang harus dikonsumsi secara teratur dalam jangka waktu yang panjang. Reaksi efek samping obat merupakan salah satu alasan gagalnya pengobatan, karena penghentian obat untuk mengatasi gejala efek samping yang timbul (Ban et al., 2019)

Intoleransi terhadap terapi standar Obat Anti Tuberkulosis (OAT) termasuk di antaranya Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamid merupakan sebuah masalah serius. Adanya komorbiditas dan usia lanjut menjadi salah satu factor resiko terjadinya

efek samping OAT khususnya hepatotoksitas. (Schaberg et al., 1996) Pasien yang menderita reaksi alergi pada obat lini pertama biasanya akan mendapat OAT lini kedua (Streptomisin dan Kuinolon). Namun reaksi alergi kutaneus juga dilaporkan pada penggunaan obat lini kedua (Siripassorn et al., 2018)

Drug Hypersensitivity Sindrom Reaction (DHS) merupakan tipe reaksi *drug-induced* atau reaksi obat dengan eosinophilia dan gejala sistemik. DHS ditandai oleh demam, erupsi kulit, kerusakan organ dalam, dan eosinophilia darah tepi. Meski patomekanisme DHS belum terlalu dipahami, bukti-bukti yang ada saat ini menunjukkan mekanisme imun memainkan peran kunci dalam perkembangan DHS (Kim et al., 2013)

Munculnya DHS secara akut, biasanya dalam 2 bulan terapi obat, dan ditandai oleh munculnya demam, rash dengan edema wajah, limfadenopati, abnormalitas hematologic (hipereosinofilia, limfosit atipikal) serta keterlibatan multi-organ: seperti munculnya hepatitis, karditis, nefritis dan/ atau pneumonitis (Palmero et al., 2013)

Kejadian DHS meningkatkan ketidaknyamanan pasien dan menimbulkan biaya tambahan karena kunjungan pasien rawat jalan bertambah, biaya pemeriksaan laboratorium dan biaya rawat inap untuk kasus yang serius. (Farazi et al., 2014) Dalam kesempatan kali ini, penulis memaparkan sebuah kasus terkait DHS yang diinduksi oleh

OAT diikuti oleh pembahasan mengenai tatalaksananya menurut literatur yang ada.

BAHAN DAN METODE

Penulis menggunakan jenis metode penelitian deskriptif dengan cara meneliti suatu permasalahan melalui suatu kasus yang terdiri dari unit tunggal. Studi kasus ini yang diteliti hanya berbentuk unit tunggal, namun dianalisis secara mendalam meliputi berbagai aspek yang cukup luas, serta penggunaan berbagai teknis secara integratif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seorang wanita berusia 58 tahun datang ke IGD Rumah Sakit Umum Daerah Dr H. Abdul Moeloek dengan keluhan rasa panas pada kulit seluruh badan yang timbul sejak lebih dari 2 minggu yang lalu. Rasa panas muncul mendadak, mulanya terasa di daerah pinggang kemudian menjalar ke kaki, tangan serta badan. Rasa panas disertai dengan muncul ruam pada kulit yang berwarna kemerahan dan gatal. Ia juga mengeluhkan bibir kering, pecah-pecah, bernanah dan mudah berdarah. Pasien juga mengeluhkan mata dan telapak tangannya terlihat kuning dan kaku pada sendi saat digerakkan. Semua keluhan muncul sesaat setelah pasien meminum obat anti-TB.

Pasien didiagnosis TB sejak empat bulan yang lalu. Gejala yang ia rasakan yaitu batuk berdahak yang lama, penurunan berat badan yang signifikan dalam waktu yang singkat, serta demam disertai keringat pada malam hari. Pasien mendapatkan obat anti-TB dalam bentuk Kombipak. Pasien juga merupakan penderita kencing manis sejak 2 tahun yang lalu. Sampai saat ini pasien rutin minum obat anti diabetes satu kali sehari, namun pasien jarang memeriksakan kadar gula darahnya baik secara mandiri maupun di fasilitas kesehatan.

Hasil pemeriksaan tanda-tanda vital pasien, berikut: pasien tampak sakit sedang, kesadaran Compos mentis (E4M6V5),

tekanan darah 112/70 mmHg, denyut nadi 83 x/menit, suhu tubuh 38°C, pernafasan 16 x/menit regular dan saturasi oksigen 96%. Pasien tampak kurus, tinggi badan pasien 159 cm, berat badan 35 kg, dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) 13,844. Pada pemeriksaan fisik mata didapatkan sklera pada kedua mata pasien ikterik. Pada pemeriksaan fisik hidung dalam batas normal, pemeriksaan lokalis mulut didapatkan krusta berwarna kekuningan pada bibir dan lidah kotor. Pada pemeriksaan fisik regio servikal didapatkan pembesaran kelenjar getah bening suboksipital dan servikal superficial, limfa nodi teraba membesar, kenyal, *mobile* dan multipel. Pada pemeriksaan fisik kulit pasien, didapatkan efloresensi macula eritem yang tersebar general pada seluruh badan. Pada pemeriksaan fisik sistem kardiorespirasi dan gastrointestinal dalam batas normal.

Pada pemeriksaan penunjang darah rutin didapatkan penurunan haemoglobin 11,2 gr/dl, penurunan hematokrit 33%, peningkatan leukosit 13.800/ μ L dan penurunan trombosit 100.000/ μ L. Pada pemeriksaan hitung jenis didapatkan Basofil 0, Eosinofil 20, Neutrofil batang 0, Neutrofil segmen 72, Limfosit 13 dan Monosit 15. Pada pemeriksaan kimiawi darah fungsi hati didapatkan peningkatan bilirubin total 14,3 U/L; peningkatan bilirubin direk 10,6 U/L; peningkatan SGOT 457 U/L; SGPT 630 U/L; peningkatan Alkali fosfatase 475 U/L; dan peningkatan Gamma GT 269 U/L. Pada pemeriksaan kimiawi darah sederhana dan fungsi ginjal didapatkan peningkatan gula darah sewaktu 262 mg/dl, peningkatan ureum 127 mg/dl, dan peningkatan kreatinin 1,24 mg/dl.

Berdasarkan serangkaian hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan yang telah dilakukan terhadap pasien, pada pasien penderita TB dan DM ini ditegakkan diagnosis Sindrom Hipersensitivitas terhadap Obat TB dan Anemia. Penatalaksanaan yang diberikan terdiri atas tatalaksana medikamentosa dan

nonmedikamentosa. Tatalaksana nonmedikamentosa untuk pasien adalah menghentikan OAT sementara hingga gejala membaik dan kompres NaCl pada krusta 3 kali sehari (Farazi et al, 2014). Pasien juga direncanakan untuk dikonsulkan ke dokter spesialis kulit dan kelamin. Tatalaksana medikamentosa yaitu Metilprednisolon 1 x

6,25 mg dan pemberian insulin aspart 10 U/hari untuk mengontrol gula darah (Nugroho & Kusmiati, 2021). Edukasi yang diberikan yaitu meminta pasien mengubah gaya hidup dengan rutin melakukan aktivitas fisik ringan 3 kali dalam seminggu selama minimal 30 menit serta mengonsumsi makanan tinggi zat besi seperti daging merah atau sayur bayam.



Gambar 1. Gambaran klinis pasien *Drug Hypersensitivity Syndrome* akibat OAT

Drug Hypersensitivity Syndrome Reaction (DHS) adalah reaksi hipersensitivitas berat terhadap obat yang dimediasi oleh sel T, yang mengakibatkan timbulnya eksantema, demam eosinophilia, limfadenopati, dan hepatitis. DHS juga banyak melibatkan organ dalam lain seperti ginjal, jantung, paru-paru, pancreas, sumsum tulang, serta otak. (Jörg et al., 2020)

Penegakkan diagnosis DHS membutuhkan terpenuhinya tiga kriteria berikut secara bersamaan: 1. Erupsi kulit *drug-induced*, 2. Eosinophilia ($>1,5 \times 10^9/L$) atau adanya limfosit atipikal, 3. Paling tidak terdapat satu abnormalitas sistemik (pembesaran limfa nodi dengan diameter >2 cm, hepatitis, nefropati interstitial, penyakit paru atau jantung). Kasus DHS jarang namun berpotensi mengancam jiwa yang menyebabkan kematian pada 10-40% kasus. Nekrosis hepar yang menjadi gagal hepar akut adalah penyebab utama kematian. (Piñana et al., 2010) Pada kasus ini, gejala ruam dan gatal kulit serta bibir yang pecah-pecah muncul tepat setelah pasien mengonsumsi OAT. Pada pemeriksaan hitung darah didapatkan eosinophilia serta adanya

gangguan pada organ hepar dan ginjal yang ditandai dengan peningkatan SGOT, SGPT, Gamma GT, ureum dan kreatinin pada pemeriksaan serum darah. Berdasarkan kriteria di atas dan data yang dipaparkan maka diagnosis DHS sudah tepat.

Diagnosis DHS juga dapat ditegakkan menggunakan system skoring dari *British Association of Dermatologist* yang digambarkan pada Tabel 1, dimana pasien dengan total skor >6 dinyatakan DHS definitive, 4-5 probable DHS, 2-3 kemungkinan DHS, dan diagnosis DHS dapat disingkirkan bila total skor <2 . (Kizilbash et al., 2018).

Dari anamnesis diketahui bahwa gejala ruam atau rash kulit, rasa panas dan mata menjadi kuning dialami pasien telah berlangsung selama lebih dari 2 minggu (>15 hari), sehingga didapatkan skor 1. Rash muncul pada seluruh badan dan bibir ($>50\%$ BSA) sehingga didapatkan skor 1. Pada efloresensi lesi kulit didapatkan purpura serta adanya deskuamasi kulit bibir sehingga memenuhi kriteria rash sugestif dan didapatkan skor 1. Pada pemeriksaan suhu tubuh tidak didapatkan peningkatan

melampaui 38,5°C sehingga memperoleh skor -1. Pada palpasi kelenjar getah bening didapatkan pembesaran limfa nodi suboksipital dan servikalis superficial masing-masing sebesar 1,5 cm dan 2 cm, sehingga didapatkan skor 1. Pada pemeriksaan serum darah, didapatkan peningkatan enzim hati dan penurunan fungsi ginjal yang mengindikasikan gangguan pada dua buah organ dalam sehingga didapatkan skor 2. Pada pemeriksaan hitung jenis darah, didapatkan

jumlah eosinophil meningkat sejumlah >2000/L memperoleh skor 2, namun tidak didapatkan adanya limfosit atipik sehingga skor 0. Pada pasien tidak dilakukan biopsi kulit ataupun pemeriksaan penunjang lain untuk menyingkirkan diagnosis banding sehingga diperoleh poin 0. Skor total yang diperoleh adalah 7, sehingga dapat ditegakkan diagnosis DHS definitive akibat OAT.

Tabel 1. Sistem skoring Drug Hypersensitivity Syndrome Reaction with Eosinophilia

Gejala	Muncul	Tidak
Demam >38,5°C	0	-1
Pembesaran nodi limpa (>1 cm, pada 2 tempat)	1	0
Eosinofilia	1	
>700 /L		0
>1500/L	2	
Limfosit atipikal	1	0
Rash >50% <i>body surface area</i>	1	0
Rash sugestif (2 dari gejala edema wajah, purpura, infiltrasi, deskuamasi)	1	0
Biopsi kulit mengarahkan pada diagnosis alternative	-1	0
Keterlibatan organ (hepar, paru-paru, jantung, ginjal)		
1	1	0
2/lebih	2	
Durasi penyakit >15 hari	0	-2
Pemeriksaan untuk penyebab lain dilakukan lebih dari 3 jenis dan hasil negative (kultur darah, ANA, serologi untuk virus hepatitis, mikoplasma, klamidia)	1	0

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) nasional diberikan dalam bentuk paket obat sesuai rekomendasi WHO. Paket OAT tersebut ada dalam bentuk kombinasi dosis tetap (OAT-KDT) dan Kombipak atau paket obat lepas. OAT terbagi menjadi lini 1 dan lini 2. Lini 1 OAT terdiri dari Rifampisin (R), Isoniazid(H), Pirazinamid(Z), dan Etambutol(E). Sedangkan OAT lini 2 terdiri dari Kanamisin, Amikasin dan Kuinolon. Pada kasus ini pasien menggunakan OAT Kombipak lini 1 kategori 1 karena pasien merupakan penderita TB yang belum pernah terkena atau relaps. Kombipak kategori 1 diberikan karena pasien tidak membutuhkan tambahan Streptomisin yang

terkandung dalam Kombipak kategori lainnya. (Badan POM RI, 2015)

Bila penderita TB yang mengonsumsi OAT mengeluhkan kulit terasa gatal, maka perlu disingkirkan dulu penyebab lain sambil diberikan antihistamin untuk mengurangi keluhan. OAT tidak boleh dihentikan dengan pengawasan ketat, namun bila yang timbul adalah kemerahan kulit maka OAT dihentikan segera. Penderita diberikan kortikosteroid, misal Prednisolon 60 mg dosis tunggal, untuk meredakan reaksi hipersensitivitas. Setelah gejala membaik perlu dilakukan *drug challenging* untuk menentukan obat yang menimbulkan reaksi tersebut. (Departemen Kesehatan RI, 2005)

Jika gejala ruam sangat berat, berikan pasien cairan intravena (IV) untuk menghindari hipotensi. Gejala biasanya membaik beberapa hari kemudian, jika selama perawatan pasien tidak mampu menelan berikan hidrokortison 100-200 mg tiap hari. Jika ada eksfoliasi dari kulit antibiotic harus diberikan, mencegah infeksi lesi kulit yang menambah berat kondisi pasien. Terkadang, beberapa OAT yang menyebabkan hipersensitivitas pada pasien justru sangat penting bagi pasien agar terapi yang diberikan optimal. Klinisi dapat melakukan desensitasi pada pasien yang merupakan induksi sementara dalam kadar, dalam kondisi yang masih bisa ditoleransi,

senyawa yang bertanggung jawab menimbulkan hipersensitivitas. Desensitasi dilakukan dengan memberikan obat dalam dosis yang sudah dinaikkan dalam periode yang singkat (jam hingga hari) sampai dosis terapeutik kumulatif tercapai. Tindakan ini merupakan prosedur dengan resiko tinggi yang digunakan pada pasien yang kurang efektif dengan terapi alternative (Rée, 1997). Desensitisasi harus dibedakan dari uji provokasi obat, perbedaan disajikan dalam **Tabel 2**. Dalam **Tabel 3**, dipaparkan dosis OAT yang diberikan saat klinisi memutuskan untuk memberikan OAT yang menimbulkan hipersensitivitas pada pasien.

Tabel 2. Perbedaan Desentisasi dan Uji Provokasi Obat

	Uji Provokasi Obat	Desentisasi
Hipersensitivitas	Belum terbukti	Terbukti
Tujuan	Mengkonfirmasi hipersensitivitas	Menghasilkan toleransi sementara
Efek pada system imun	Tidak ada	Toleransi
Resiko reaksi alergi	Ada	Ada
Dosis inisial	1/100-1/10 dosis terapeutik	1/1.000.000-1/10.000 dosis terapeutik
Jumlah tahapan	Umunya 3-5	Umumnya >10
Interval waktu antar dosis	Sesuai reaksi	15 menit sampai 2 jam
Tindakan setelah reaksi objektif	Hentikan tes, obati pasien	Hentikan obat, tatalaksana jika dibutuhkan, lanjutkan prosedur setelah gejala hilang

Tabel 3. Dosis Pengenalan Kembali OAT Setelah Timbul Reaksi

Obat	Kemungkinan menyebabkan reaksi	Dosis Challenge		
		Hari 1	Hari 2	Hari 3
Isoniazid	Paling sedikit	50 mg	300 mg	300 mg
Rifampisin	↓	75 mg	300 mg	Dosis penuh
Pirazinamid		250 mg	1 gr	Dosis penuh
Etambutol		100 mg	500 mg	Dosis penuh
Streptomisin		Paling banyak	125 mg	500 mg

Pada pasien ini diberikan regimen OAT kombipak kategori 1 (RHZE). Bila klinisi masih ragu, regimen OAT yang diberikan setelah rash menghilang disesuaikan dengan obat yang menimbulkan hipersensitivitas. Jika Rifampisin, maka regimen menggunakan 2

bulan (HZE) diikuti 10 bulan (HE). Jika Isoniazid, regimen menggunakan 6-9 bulan (RZE). Jika Pirazinamid, dosis total (RH) dinaikkan selama 9 bulan. Jika Isoniazid dan Rifampisin, diberikan Sterptomisin, Etambutol

dan Fluorokuinolon selama 18-24 bulan (Nugroho & Kusmiati, 2021).

Pasien dalam kasus ini menderita Diabetes Melitus tipe 2 namun saat ini dari hasil pemeriksaan yang dilakukan juga mengalami gangguan ginjal dan hepar yang ditandai dengan peningkatan bilirubin total 14,3 U/L; peningkatan bilirubin direk 10,6 U/L; peningkatan SGOT 457 U/L; SGPT 630 U/L; peningkatan Alkali fosfatase 475 U/L; peningkatan Gamma GT 269 U/L., peningkatan ureum 127 mg/dl, dan peningkatan kreatinin 1,24 mg/dl. Anti-diabetes yang aman untuk pasien adalah insulin dan digunakan insulin aspart 10 U/hari sebagai insulin kerja cepat. Pasien juga disarankan untuk melakukan kegiatan jasmani 3-5 kali setiap minggu dengan durasi 30-45 menit. Pola diet pasien disesuaikan dengan terapi nutrisi medis, di mana makanan yang dikonsumsi rendah lemak jenuh dan tinggi serat serta mengandung cukup banyak kadar besi karena pasien juga memiliki anemia.(Depkes RI, 2008).

KESIMPULAN

Indonesia memiliki jumlah penderita TB dan kasus kematian akibat TB paling banyak nomor 2. Pengobatan TB menjadi sulit akibat munculnya *Drug Hypersensitivity Syndrome* (DHS) akibat OAT yang dikonsumsi pasien. DHS merupakan reaksi hipersensitivitas dimediasi sel T yang ditandai dengan munculnya rash kulit, demam, limfadenopati, eosinophilia serta keterlibatan organ dalam. Penatalaksanaan yang diberikan terdiri atas tatalaksana medikamentosa dan nonmedikamentosa. Tatalaksana nonmedikamentosa untuk pasien adalah menghentikan OAT sementara hingga gejala membaik dan kompres NaCl pada krusta 3 kali sehari. Pasien juga direncanakan untuk dikonsultasikan ke dokter spesialis kulit dan kelamin. Tatalaksana medikamentosa yaitu Metilprednisolon 1 x 6,25 mg dan pemberian insulin aspart 10 U/hari untuk mengontrol gula

darah. Edukasi yang diberikan yaitu meminta pasien mengubah gaya hidup dengan rutin melakukan aktivitas fisik ringan 3 kali dalam seminggu selama minimal 30 menit serta mengonsumsi makanan tinggi zat besi seperti daging merah atau sayur bayam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada pihak Rumah Sakit Abdul Moeloek yang telah memberikan data dan informasi sehingga terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan POM RI, 2015, Antituberkulosis, <http://pionas.pom.go.id/ion/bab-5-infeksi/52-tuberkulosis-dan-leprosi/521-antituberkulosis> was accessed on 28 February, 2022.
- Ban, G. Y., Jeong, Y. J., Lee, S. H., Shin, S. S., Shin, Y. S., Park, H. S., Kim, S. H., Ye, Y. M. 2019, Efficacy and tolerability of desensitization in the treatment of delayed drug hypersensitivities to anti-tuberculosis medications, *Respiratory Medicine*, 147 : 44–50.
- Cernadas, J. R., Brockow, K., Romano, A., Aberer, W., Torres, M. J., Bircher, A., Campi, P., Sanz, M. L., Castells, M., Demoly, P., Pichler, W. J, 2010, General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - A consensus statement. *Allergy, European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 65(11), 1357–1366.
- Departemen Kesehatan RI, 2005, Pharmaceutical care untuk penyakit tuberkulosis. *Pharm World Sci*, 18(6), 233–235.
- Depkes RI, 2008, Pedoman Pengendalian Diabetes Melitus dan Penyakit Metabolik (p. 1).
- Farazi, A., Sofian, M., Jabbariasl, M., Keshavarz, S, 2014, Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients, *Tuberculosis*

- Research and Treatment, 2014, 1–6.
- Jörg, L., Helbling, A., Yerly, D., Pichler, W. J., 2020, Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), *Clinical and Translational Allergy*, 10(1), 1–8.
- Kim, S. H., Lee, S. K., Kim, S. H., Park, H. W., Chang, Y. S., Lee, K. W., Jee, Y. K., 2013, Antituberculosis drug-induced hypersensitivity syndrome and its association with human leukocyte antigen. *Tuberculosis*, 93(2), 270–274.
- Kizilbash, Q., Vasquez, A., Seaworth, B., 2018, Strategies for successful treatment of active tuberculosis in the setting of dress on ripe, *Open Forum Infectious Diseases*, 5(4), 5–7.
- Nugroho, N. P., Kusmiati, T., 2021, Allergic Reaction due to Anti-Tuberculosis Drugs, How to Manage? *Jurnal Respirasi*, 7(2), 79.
- Palmero, D., Castagnino, J., Musella, R. M., Mosca, C., González Montaner, P., De Casado, G. C., 2013, Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 17(1), 76–78.
<https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0441>
- Piñana, E., Lei, S. H., Merino, R., Melgosa, M., De La Vega, R., Gonzales-Obeso, E., Ramírez, E., Borobia, A., Carcas, A., 2010, DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in an 11-year-old caucasian boy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(3), 365–370.
- Rée, H., 1997, TB/HIV: A clinical manual, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(6), 731–732.
- Schaberg, T., Rebhan, K., Lode, H., 1996, Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 9(10), 2026–2030.
- Siripassorn, K., Ruxrungtham, K., Manosuthi, W., 2018, Successful drug desensitization in patients with delayed-type allergic reactions to anti-tuberculosis drugs, *International Journal of Infectious Diseases*, 68, 61–68.
- World Health Organization, 2020, *Global Tuberculosis Report 2020*.