

**TES PROVOKASI (TP)  
SEBAGAI UPAYA PENDEKATAN DIAGNOSIS DUGAAN ALERGI OBAT  
PADA SEORANG PENDERITA TB PARU  
YANG DITERAPI DENGAN OBAT ANTI TUBERKULOSA KATEGORI I**

Reny S.P. Duarsa, Ketut Suryana  
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRACT

DRUG PROVOCATION TEST AS DIAGNOSTIC APPROACHES TO SUSPECTED DRUG ALLERGY IN LUNG  
TUBERCULOUS PATIENT WHO WAS TREATED WITH CATEGORY I ANTI TB

Drug allergy is an unpredictable adverse reaction which is based on immunologic reaction. This event accounts for around 5 to 10 % of the total number of adverse reaction to drug events. Diagnostic approaches to drug allergy are based on detailed anamnestic questions, chronology of events, physical diagnostics and are also supported by other examinations such as skin prick test, skin patch test, radioallergosorbens test (RAST) and drug provocation test (DPT). DPT is still the gold standard for drug allergy test and is done if other tests cannot confirm a significant conclusion. Nonetheless, this procedure is a dangerous course of action. Hence close coordination with intensive care unit and retaining informed consent should be done ahead of time. In this paper, we will examine a specific case in which DPT test is used to find out the drug which had caused an allergic reaction. It is shown in this paper, we are able to conduct a safe diagnostic procedure as long as we take into consideration the risk and benefit for each patient. In this paper, we also point out about indication, contraindication, when to perform the test, test method, interval - dose, test preparation, and what kind of conclusion could be taken from the test.

Keywords: provocation test, drug allergy, TB drug

PENDAHULUAN

Alergi obat merupakan reaksi adversi yang tidak dapat diprediksi pada individu yang rentan yang didasari reaksi imunologis.<sup>1</sup> Kejadian alergi obat sekitar 5-10% dari seluruh reaksi adversi terhadap obat; dan alergi obat dapat bersifat fatal dijumpai pada 0,1% dari penderita yang mengalami rawat inap.<sup>1,2,3,4</sup>

Mekanisme alergi obat menurut Gell dan Coombs diklasifikasikan menjadi; reaksi tipe I, reaksi tipe II, reaksi tipe III, dan reaksi tipe IV.<sup>1</sup> Namun pada aplikasi kasus sering dijumpai

kendala dalam pengelompokan reaksi alergi obat yang terjadi oleh karena sebagian besar mekanisme alergi obat belum diketahui.

Gambaran klinis alergi obat sangat bervariasi, dapat ringan sampai berat, dapat melibatkan sistem kulit dan sub kutis bahkan sampai ke organ-organ vital.

Pendekatan diagnosis alergi obat berdasarkan anamnesis yang teliti dan kronologis, diagnosis fisik, disamping ditunjang dengan pemeriksaan lainnya seperti : *Skin Prick Test*, *Skin Patch Test*, *Radioallergosorbens Test (RAST)* dan TP (test provokasi-*direct challenge test*).<sup>4,5</sup>

TP merupakan salah satu upaya pendekatan diagnosis dari alergi obat yang relatif sederhana namun harus dikerjakan di RS dengan pengawasan, serta siapantisipasi jika terjadi reaksi alergi kembali terlebih lagi bila timbul reaksi yang berat seperti misalnya reaksi anafilaksis.<sup>8</sup> Karena itu hendaknya dikerjakan oleh tenaga yang memiliki kompetensi, dan fasilitas resusitasi lengkap sudah dipersiapkan sebelum dilakukan tes, serta dilengkapi dengan *informed consent*.<sup>2,3,4</sup> *The European Network for Drug Allergy (ENDA)* dari *the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)* merekomendasi TP sebagai alternatif upaya pendekatan diagnosis dari alergi obat sebagai penunjang anamnesis dan pemeriksaan fisik.<sup>2,4</sup>

Berikut ini dilaporkan seorang wanita 45 tahun, dengan dugaan alergi obat (OAT/ obat anti tuberkulosa) kategori I. Pendekatan diagnosis dengan menggunakan TP obat. Kasus ini diangkat oleh karena TP obat masih merupakan hal yang kontroversi walaupun untuk sebagian obat merupakan *gold standard* diagnostik.

## Kasus

Seorang wanita 45 tahun dikonsulkan ke Poliklinik Alergi Rumah Sakit Sanglah Denpasar oleh Pengelola Program TB Paru pada tanggal 5 April 2006. Keluhan utama adalah gatal dan kemerahan pada kulit seluruh tubuh, mulai timbul  $\pm$  2 jam setelah mengkonsumsi OAT kategori I (HRZE) tanggal 4 April 2006. Mengonsumsi obat-obat lain selain OAT disangkal, demikian juga riwayat alergi makanan maupun riwayat alergi pada keluarga.

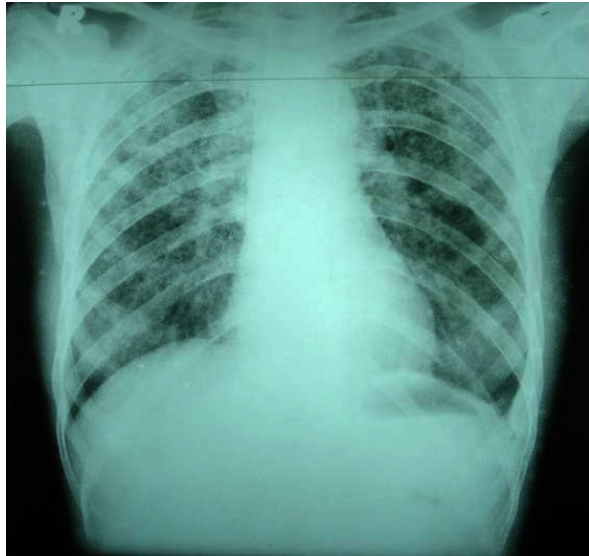
Pemeriksaan saat dikonsulkan pada tanggal 5 April 2006 di Poliklinik Alergi, pada anamnesis dikeluhkan rasa gatal dan kemerahan pada kulit seluruh tubuh sehari sebelumnya (4 April 2006). Keluhan timbul  $\pm$  2 jam setelah mengkonsumsi OAT kategori I yang dikonsumsi sejak tanggal 3 April 2006. Keluhan lain seperti sesak nafas, hidung buntu, sembab sekitar kelopak mata, perut mulas, berdebar, lemas dan rasa kram/

dingin pada anggota gerak disangkal. Pada riwayat penyakit sebelumnya, disangkal adanya riwayat alergi obat, alergi makanan dan alergi pada keluarga. Penderita telah didiagnosis dengan TB paru milier dari Divisi Pulmonologi dan mendapatkan OAT kategori I dan obat tersebut sudah tidak dikonsumsi lagi sejak tanggal 5 April 2006.

Pemeriksaan fisik pada pasien ini didapatkan penderita dengan kesadaran komposmentis, dengan tekanan darah 110/70 mmHg, denyut nadi 92 kali/ menit dan reguler, temperatur 36,5 derajat selsius dan pernafasan 20 kali/menit. Penderita memiliki tinggi badan 157 cm dan berat badan 54 kg. Pada pemeriksaan kepala dan leher, pada mata tidak dijumpai ikterus maupun anemis. Bendungan pada vena jugularis tidak ada, demikian juga tidak dijumpai pembesaran kelenjar limfa maupun kelenjar tiroid. Pada pemeriksaan dada, dari inspeksi tampak simetris dalam keadaan statis maupun dinamis dengan bentuk dada normal. Selain itu iktus kordis tidak tampak pada penderita ini. Pada palpasi, iktus kordis tak teraba. Perkusi didapatkan sonor pada kedua lapangan paru. Pada auskultasi paru, suara nafas vesikuler mengeras di kedua lapangan paru, terdengar ronkhi halus dan tidak terdengar *wheezing*. Pada auskultasi jantung, didapat S1- S2 tunggal, bising maupun ekstra sistol tidak terdengar. Pada pemeriksaan abdomen, inspeksi tampak flat dan tidak distensi. Palpasi tak ditemukan pembesaran pada hepar maupun lien. Pada auskultasi didapat suara bising usus normal. Pada pemeriksaan anggota gerak bawah maupun atas hangat dan tidak dijumpai edema. Kemerahan pada kulit seluruh tubuh sudah mulai menghilang tanpa ada peninggian lapisan kulit.

Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 10,5 g/dl, hematokrit 31,2%, leukosit 4200/uL, trombosit 187.000/uL, LED 75. Urinalisis tidak dijumpai nilai yang abnormal. Pemeriksaan kimia darah dengan SGPT 47 U/L, SGOT 51 U/L, total protein 6,2, albumin 4,0, BUN 29 U/L, kreatinin serum 0,9U/L.

Pemeriksaan penunjang lainnya adalah EKG dan foto rontgen dada. Hasil rekaman EKG pada penderita adalah irama sinus 75 kali/ menit. Pada gambaran rontgen dada tanggal 16 Maret 2006 disimpulkan dengan TB paru milier.



Ro dada  
 jantung : CTR < 50%;  
 paru : bercak infiltrat di kedua lapangan paru hampir merata.  
 Sudut frenikokostalis D/S lancip.

Kesimpulan TB paru milier.

Diagnosis sementara adalah alergi obat dengan manifestasi ruam kulit/ rash dan pruritus generalisata, TB paru milier.

Penatalaksanaannya adalah *allergen*

*avoidance/* stop obat yang dicurigai dan terapi simptomatis diberikan injeksi deladryl 2 cc im dan loratadine 10 mg sekali sehari selama 3 hari serta edukasi.

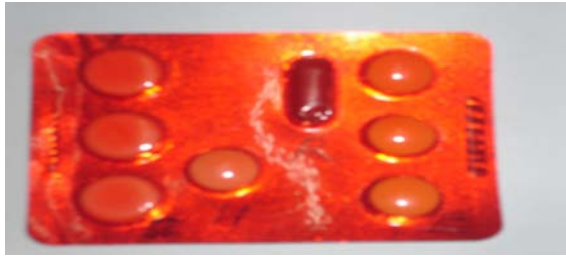
Reaksi yang timbul adalah tipe cepat ( $\pm$  2 jam setelah mengkonsumsi OAT). Pemeriksaan penunjang lainnya untuk mengkonfirmasi bahwa reaksi yang terjadi kemungkinan suatu reaksi hipersensitivitas tipe I adalah hitung eosinofil: 105; pemeriksaan tinja: telur cacing tidak dijumpai; dan serum IgE total: 410. Pasien dipersiapkan untuk tes provokasi di RS (Poliklinik Alergi) setelah obat tidak dikonsumsi selama 2 minggu, dan kembali diberikan edukasi tentang tes provokasi dan diikuti dengan penandatanganan *informed consent*.

TP dikerjakan di Poliklinik Alergi dua minggu kemudian (pada tanggal 19 April 2006) mulai pukul 08.00 WITA; penderita disiapkan dengan pemasangan IVFD cairan kristaloid ( RL ) 10 tetes/ menit dan kit emergensi lainnya seperti: adrenalin (1: 1000 ), deladryl, deksamethason, guna mengantisipasi kemungkinan timbulnya reaksi alergi, dan juga pengkoordinasian dengan unit perawatan intensif.

TP yang dikerjakan, sampai saat ini belum ada penetapan standar baku dosis awal. Umumnya dimulai dengan dosis kecil, ada yang menganjurkan 1/10 dosis terapi dan dinaikkan bertahap dengan hati-hati. Pada kasus ini dosis awal dicoba dengan 1/4 dosis terapi. Selanjutnya pelaksanaan dan pemantauan TP dilakukan seperti berikut:

	08.00	08.30	09.00	09.30	10.00	10.30	11.00	11.30	12.00	12.30	13.00	13.30	14.00	14.30	15.00
19/4/06	1/4 tab H	1/2 tab H	1/4 tab H	Observasi 4 jam								Reaksi (-)			
24/4/06	1/4 cap R	1/2 cap R	1/4 cap R	Observasi 4 jam								Reaksi (-)			
27/4/06	1/4 tab E	1/2 tab E	3/4 tab E	1 tab E	1/2 tab E	Observasi 4 jam								Reaksi (-)	
1/5/06	1/4 tab Z	1/2 tab Z	Reaksi (+) (gatal seluruh tubuh) 30 menit setelah paparan Tes tidak dilanjutkan										Penanganan		

## OAT (KOMBIPAK)



Z H R E

### Keterangan:

H = INH; R = Rifampicin; E = Ethambutol;  
Z = Pyrazinamid

Reaksi yang timbul adalah rasa gatal pada kulit seluruh tubuh (*isolated generalized pruritus*) akibat alergi obat pyrazinamid, timbul sekitar 30 menit setelah mengkonsumsi setengah tablet pyrazinamid (TP tahap II, tanggal 1 Mei 2006). Penderita dengan kesadaran komposmentis, tekanan darah: 110/70 mmHg; denyut nadi: 96 kali/ menit reguler dan isi cukup; temperatur aksila: 37 ° C; pernafasan: 20 kali/ menit.

Penanganan saat itu adalah dilakukan injeksi diphenhydramine 20 mg (2cc) IM. di glutea kanan 1/3 lateral dan dilanjutkan dengan loratadin tablet 10 mg sekali sehari selama 3 hari. Penderita diobservasi selama 4 jam dan dalam kondisi stabil (keluhan gatal hilang dan tidak ada keluhan lain dengan hemodinamik stabil). Pasien selanjutnya dipulangkan dan kontrol kembali ke Poliklinik Alergi setelah obat habis.

Tanggal 5 Mei 2006, penderita kembali kontrol ke Poliklinik Alergi dan dengan berkoordinasi dengan pengelola program TB, disepakati penderita dapat melanjutkan terapi OAT kategori I tanpa komponen Z (pyrazinamid).

Tanggal 9 Mei 2006, penderita kontrol ke Poliklinik Alergi dan tidak dijumpai lagi tanda-tanda alergi obat, selanjutnya penderita dirawat oleh Pengelola Program TB (Divisi Pulmonologi).

## PEMBAHASAN

Tuberkulosis adalah infeksi bakterial granulomatus kronik yang dapat menular, endemik pada kebanyakan negara sedang berkembang dan sedang bangkit kembali dengan adanya infeksi HIV.<sup>6</sup> Angka kematian berkisar 50-80 % pada orang dengan hapusan positif yang tak diobati dan turun menjadi kurang dari 5 % pada orang dalam program Directly Observed Therapy (DOT) dan penjalanan program kontrol TB aktif.<sup>6</sup> Saat ini program pengobatan dengan anti-TB adalah satu-satunya pilihan saat tindakan lain seperti vaksinasi maupun kemoprofilaksis tak mendapat hasil yang memuaskan.<sup>6</sup> Selain itu, pengobatan TB ini harus dilakukan dengan *multi-drug therapy*, karena pemberian *single drug* dapat menyebabkan timbulnya resistensi beberapa obat. Pada kasus ini dipakai *first line* anti-TB, yaitu isoniazid, rifampicin, pyrazinamid dan ethambutol.

Bagaimana obat anti-TB ini bekerja? Isoniazid mengeradikasi hampir semua jenis basilus yang cepat berreplikasi, dalam 2 minggu pertama pengobatan bersama dengan streptomycine dan ethambutol.<sup>6</sup> Rifampicin dan pyrazinamide mempunyai peran penting dalam sterilisasi lesi dengan cara eradikasi kuman.<sup>6</sup> Dua obat terakhir ini penting dalam suksesnya pengobatan TB 6 bulan; rifampicin membunuh kuman yang lambat/ tidak bereplikasi dan pyrazinamide dengan efek sterilisasinya membasmi kuman semidorman yang tak dipengaruhi oleh obat anti-TB lain.<sup>6</sup> Obat TB yang paling poten, yaitu rifampicin dan isoniazid, membunuh kuman lebih dari 99% basilus dalam waktu 2 bulan.<sup>6</sup> Penggunaan banyak obat dalam jangka waktu yang lama ini sering menimbulkan masalah *compliance*, perbaikan yang lambat dan banyaknya efek samping yang muncul, diantaranya adalah reaksi alergi obat.

Pada reaksi alergi obat, pertama kita harus mengetahui efek samping umum dari obat yang kita curigai. Pada isoniazid, reaksi adversinya

adalah *skin rash*, *sleepiness*, letargi, *peripheral neuropathy* dan hepatitis; reaksi yang jarang adalah konvulsi, pellagra, artralgi, anemia, dan reaksi lupoid.<sup>7</sup> Rifampicin menimbulkan reaksi adversi: reaksi gastrointestinal, hepatitis, *generalized cutaneous reactions*, *thrombocytopenic purpura*, *flu syndrome* dengan dosis yang intermiten; yang jarang osteomalasia, kolitis, gagal ginjal akut, shock, dan anemia hemolitik.<sup>7</sup> Pyrazinamide menimbulkan artralgi dan hepatitis, dengan reaksi yang jarang adalah reaksi gastrointestinal, reaksi kutaneus, dan anemia sideroblastik.<sup>7</sup> Ethambutol menimbulkan neuritis retrobulbar dengan efek yang jarang adalah reaksi kutaneus generalisata, artralgi, *peripheral neuropathy*, dan hepatitis yang terjarang.<sup>7</sup> Pada kasus ini, reaksi yang timbul adalah *skin rash* dan pruritus generalisata. Sedangkan pada ke-empat obat yang digunakan, semuanya dapat bermanifestasi pada kulit.<sup>8</sup>

Pada suatu penelitian, ditemukan reaksi adversi tersering dan berbahaya adalah *skin rash* dan/ atau drug fever dan hepatitis.<sup>9</sup> Rash timbul oleh karena pyrazinamide terjadi lebih dari dua kali dari isoniazid atau rifampicin.<sup>9</sup> Pyrazinamide selain menimbulkan rash juga dapat menimbulkan efek samping hepatitis dan reaksi gastrointestinal yang tertinggi jika dibandingkan dengan obat *first-line* lainnya; 3 kali lebih besar dibanding isoniazid dan 20 kali lebih besar dibanding ethambutol.<sup>9</sup> Efek samping dari pyrazinamide ini terkait dengan jenis kelamin wanita, usia tua, kelahiran Asia, dan infeksi HIV.<sup>9</sup> Pada penelitian ini, reaksi adversi pada OAT merupakan kejadian yang sering sehingga terjadi pemanjangan terapi. Wanita terkait dengan meningkatnya kejadian reaksi adversi harus diperhitungkan pula sehingga pemantauan pada wanita harus lebih intensif. Pada penelitian ini menyimpulkan jika didapatkan *skin rash* atau hepatitis, obat yang paling dicurigai sebagai penyebab adalah pyrazinamide.<sup>9</sup> Selain itu disebutkan bahwa toksisitas dari OAT tidak berbanding lurus dengan waktu dan 97 persen semua toksisitas terjadi dalam waktu 60 hari dari

saat mulai pengobatan.<sup>10</sup> Melihat data diatas, obat anti tuberkulosa memang merupakan suatu kemoterapi yang kontroversial jika dilihat antara manfaat terapi dan efek toksik yang didapatkan.<sup>10</sup>

Reaksi adversi obat sering kita jumpai dalam praktek sehari-hari. Pendekatan yang dapat digunakan adalah dengan mengkategorikan menjadi (1) reaksi yang dapat diprediksi (*predictable*) dan (2) tak dapat diprediksi (*unpredictable*).<sup>11,12</sup> Lebih jelasnya, reaksi yang dapat diprediksi bersifat *dose dependent*, pada umumnya berkaitan dengan kerja farmakologis obat yang diketahui, terjadi pada orang normal.<sup>11,12</sup> Yang termasuk reaksi yang dapat diprediksi adalah toksisitas terapi, efek samping, reaksi farmakologi, dan interaksi obat.<sup>11,12</sup> Reaksi tak dapat diprediksi bersifat *dose independent*, tak berkaitan dengan kerja farmakologis obat, dan terjadi pada individu yang sensitif; yang termasuk disini adalah intoleransi, idiosinkrasi, alergi dan pseudoalergi.<sup>11,12</sup>

Reaksi alergi obat dengan perantara imunologi memiliki karakteristik selalu memerlukan periode sensitisasi, terjadi pada sebagian kecil populasi, dan dihasilkan oleh obat dengan dosis jauh lebih rendah dari *range* terapi, dan menghilang setelah obat dihentikan.<sup>11,12</sup> Reaksi alergi obat ini berada di bawah kategori reaksi adversi obat.<sup>11,12</sup>

Mekanisme dari alergi obat dibagi berdasarkan Gell dan Coombs' tipe I-IV; tipe I merupakan hipersensitivitas segera dengan perantara Ig E; tipe II merupakan reaksi sitotoksik dengan perantara Ig G dan Ig M; tipe III merupakan kompleks imun dengan perantara Ig G dan Ig M; tipe IV merupakan reaksi dengan perantaranya adalah limfosit.<sup>1</sup> Namun reaksi alergi obat tak mudah untuk diklasifikasikan berdasarkan hal diatas, oleh karena mekanisme yang menyebabkan alergi pada obat kebanyakan belum diketahui.<sup>11</sup> Faktor risiko terkena reaksi alergi ini terbagi atas faktor yang berhubungan dengan pasien (jenis kelamin, usia, genetika, riwayat atopi, AIDS), faktor yang berhubungan dengan obat (rute, durasi, dosis, ukuran makromolekul,

dan hapten), dan faktor lain yang memperburuk ( $\beta$ -bloker, asma, dan kehamilan).<sup>1</sup>

Segala obat yang menjadi penyebab alergi harus dapat teridentifikasi dengan dosis dan tanggal pemberian maupun penghentiannya. Mengetahui obat penyebab reaksi alergi yang terjadi tidak selalu mudah. Jika setelah mengkonsumsi satu macam obat timbul reaksi, maka sangat kuat dugaan sebagai penyebab adalah obat tersebut. Tetapi bila reaksi yang timbul setelah mengkonsumsi beberapa macam obat sekaligus (seperti pada kasus OAT ini) maka tidaklah mudah untuk mengetahui obat mana sebagai penyebab reaksi tersebut. Pada kasus ini kita memakai isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, dan ethambutol. Untuk mengidentifikasi obat tersebut, dimulai dengan anamnesa, pemeriksaan fisik dan diikuti pemeriksaan skin test, laboratorium, pemeriksaan penunjang dan akhirnya TP obat.<sup>2,4</sup>

Keuntungan TP obat ini adalah dapat menghasilkan reaksi alergi yang sama dengan yang dicurigai, dengan tingkat reaksi yang lebih ringan dan durasi yang lebih pendek.<sup>4</sup> Sedangkan pada tes alergi yang lain kurang tepat diterapkan pada kasus ini, karena kegunaan masing-masing tes berbeda. *Skin Prick Test* adalah test alergi tersering yang digunakan, dan pada umumnya mengetes alergen yang umum diinhalasi, alergen okupasional (antibiotik, lateks) dan alergen makanan.<sup>5</sup> Sedangkan *patch test* banyak digunakan pada *allergic contact dermatitis* dan terkadang memakan waktu.<sup>5,13</sup> *RAST* adalah test dimana kita bisa mengukur kadar Ig E khusus untuk alergen tertentu, dengan keuntungannya tes ini tak dipengaruhi oleh obat lain yang juga dikonsumsi, dapat dilakukan walau ada penyakit kulit yang luas, sangat aman dan sangat spesifik hasilnya.<sup>1,5</sup> Tapi harus diingat tes ini sangat mahal dan hasilnya memerlukan waktu.

TP obat adalah cara yang memadai untuk menelusuri obat yang menjadi penyebab reaksi yang terjadi, tentu setelah mempertimbangkan manfaat dan risiko yang mungkin terjadi. Pada TP

obat, pemberian obat dilakukan secara terkontrol untuk mendiagnosa reaksi hipersensitivitas obat.<sup>2,4</sup> TP obat merupakan *gold standard* dalam pemeriksaan hipersensitivitas terhadap zat tertentu.<sup>1</sup> Tes ini dilakukan hanya jika tes lain tak menghasilkan kesimpulan berarti, selain itu juga dengan mempertimbangkan untung rugi pada masing pasien. Disamping itu mengingat tes lain yang relatif kurang berisiko ( seperti; *Skin Prick Test*, *Skin Patch test* ) tidak tepat untuk dikerjakan pada kasus ini.

TP obat seyogyanya dikerjakan di rumah sakit, dapat poliklinik ataupun harus rawat inap.<sup>2,3</sup> Sebelum TP obat dikerjakan, persiapan dilakukan seoptimal mungkin; mulai dari memberikan penjelasan kepada penderita dan keluarganya; tentang tujuan, manfaat, teknis pelaksanaan tes, serta kemungkinan hal-hal yang dapat terjadi serta kemungkinan langkah antisipasi yang akan dikerjakan sebagai solusi terbaik. Pemahaman terhadap penjelasan yang diberikan tersebut setelah disepakati, lalu diaktualisasikan dengan penandatanganan *informed consent*. Demikian adanya seperti yang dikerjakan pada kasus ini.

Ada empat indikasi pemilihan TP obat seperti<sup>2</sup>:

1. untuk membedakan adanya kemungkinan reaksi yang terjadi bukan suatu reaksi hipersensitivitas, misalnya terjadinya reflek vagal setelah pemberian lokal anestesi,
2. untuk dapat memberikan obat yang aman yaitu obat yang tak berhubungan dengan obat yang terbukti memiliki hipersensitivitas.
3. untuk menyingkirkan kemungkinan adanya reaksi silang / *cross-reactivity*.
4. untuk mengkonfirmasi obat penyebab timbulnya reaksi / standar baku.

Pada kasus ini dipilihnya TP obat sebagai upaya untuk mengkonfirmasi obat penyebab timbulnya reaksi.

TP obat tidak dikerjakan pada keadaan-keadaan berikut: wanita hamil, pada penderita yang diprediksi kondisinya akan menjadi lebih buruk dengan TP obat tersebut (infeksi akut, asma

tak terkontrol, penderita dengan penyakit jantung, hati dan ginjal). Demikian juga pada penderita; sindroma vaskulitis, dermatitis exfoliative, sindroma *Stevens-Johnson, toxic epidermal necrolysis / TEN, SLE, pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid*.<sup>2</sup> Pada kasus ini, kondisi-kondisi seperti tersebut diatas tidak dijumpai pada pasien.

Kapan TP obat dimulai; tes dimulai ketika obat yang diduga sebagai penyebab reaksi diperkirakan telah tereliminasi secara optimal dari dalam tubuh.<sup>2,8</sup> Umumnya pada interval waktu minimal 5 kali waktu paruh dari obat tersebut.<sup>2</sup> Pada laporan lain ada juga yang mengatakan TP obat hendaknya dikerjakan setelah 4 minggu paska timbulnya reaksi. Berdasarkan kenyataan ini; beberapa pakar merekomendasikan bahwa TP obat hendaknya dikerjakan setelah 2 sampai 4 minggu paska timbulnya reaksi. Demikian pula bila penderita juga kebetulan mengkonsumsi obat-obat lainnya;  $\beta$ -bloker,  $H_1$ -antihistamin, maka obat tersebut hendaknya sudah distop 2 sampai 5 hari sebelumnya.

Pada kasus ini, penderita tidak mengkonsumsi obat selain OAT. TP obat dikerjakan 2 minggu paska timbulnya reaksi.

Metoda TP obat; dapat dilakukan per oral, parenteral (iv, im, sc), topikal (nasal), bronkhial, konjungtival, kutaneus.<sup>2</sup> Pada dasarnya cara pemberiannya sama dengan ketika reaksi alergi itu terjadi. Jika memungkinkan per oral merupakan cara yang paling sering dipilih dibandingkan cara parenteral atau yang lainnya, karena penyerapan lebih lambat sehingga reaksi adversi yang timbul dapat diterapi lebih dini.<sup>2</sup> Obat yang dipakai untuk TP obat adalah obat yang sama dengan obat yang diduga kuat terkait timbulnya reaksi alergi tersebut. Pada obat-obatan dengan kombinasi permanen, TP obat dikerjakan dengan menggunakan masing-masing komponen secara terpisah.<sup>2</sup> Pada kasus ini; penderita dengan TB paru miliar diterapi dengan OAT kategori I yang terdiri dari rifampisin/R, isoniazid/H,

pirazinamid/Z dan ethambutol/E. TP obat dikerjakan dengan pemberian obat per-oral.

Dosis dan interval waktu pada TP obat; bervariasi dan belum ada standar baku, tergantung dari jenis obat yang dites, tingkat keparahan dari reaksi hipersensitivitas, cara pemberian obat, perkiraan waktu antara pemberian dan mulai timbulnya reaksi, status kesehatan pasien dan obat lain yang juga diminum.<sup>2,8,14</sup> Pada prinsipnya TP obat dimulai dengan dosis rendah, dinaikkan secara bertahap dan hati-hati serta distop sesegera mungkin bila timbul reaksi kembali. Bila tidak timbul reaksi, maka dosis terus dinaikkan sampai mencapai dosis yang sama dengan dosis terapi dari obat tersebut. Interval waktu peningkatan dosis minimal 30 menit.<sup>2</sup> Pada penelitian lain dilakukan dengan interval pemberian obat berjarak satu hari.<sup>8,14</sup> Pada suatu penelitian, urutan obat yang diberikan pertama adalah rifampicin oleh karena paling jarang menimbulkan *rash* dan merupakan obat terpenting dari kemoterapi ini.<sup>8</sup> Lalu diikuti oleh isoniazid, terakhir ethambutol atau pyrazinamide jika tak ada reaksi.<sup>8</sup> Pada kasus ini diberikan isoniazid pertama kali, diikuti rifampicin, ethambutol dan terakhir adalah pyrazinamid.

Persiapan; tes harus dilakukan oleh dokter yang terlatih jika terjadi kegawatan dan adanya fasilitas *intensive care* untuk memonitor keadaan pasien secara berkesinambungan. Keadaan kesehatan pasien saat tes harus baik dan terbebas dari tanda infeksi viral maupun alergi yang dapat menstimulasi respon imun. Persiapan observasi setelah TP obat dilakukan harus diperkirakan berdasar tipe reaksi yang terjadi sebelumnya, jenis obat yang diberikan, dan status kondisi pasien. Jika reaksi ringan, pasien diobservasi minimal selama 2 jam. Sedangkan dengan reaksi yang gawat, penderita harus MRS karena ditakutkan terjadi reaksi bifasik yang letal jika tidak terdeteksi dini. Setelah keluar rumah sakit, pasien harus diberikan obat jika pada pasien terdapat suatu reaksi yang dikhawatirkan berkelanjutan.<sup>2</sup>

Penilaian hasil TP obat; TP obat disimpulkan hasilnya positif, bila timbul reaksi alergi segera/ sampai 2 jam paska paparan. TP obat disimpulkan negatif, bila tidak timbul reaksi paska paparan dengan dosis terapi. Pada kasus ini timbul reaksi berupa gatal pada kulit, seluruh tubuh/ *isolated generalized pruritus* sekitar 30 menit paska pemberian 1/2 tablet pirazinamid, tes segera dihentikan.

Untuk mengkonfirmasi bahwa reaksi yang timbul merupakan reaksi hipersensitivitas/ alergi (reaksi tipe I) juga dilakukan pemeriksaan penunjang yang lain: hitung eosinofil, analisa tinja untuk menyingkirkan adanya infestasi cacing, serum IgE total. Pada kasus ini dijumpai kenaikan serum IgE total, mengkonfirmasi suatu reaksi hipersensitivitas tipe I, tetapi tidak spesifik untuk diagnosis alergi obat.

Batasan dari TP obat; merupakan prosedur yang dapat berbahaya, menginterpretasi hasil tes dapat menjadi sulit, tes ini tak dapat menjelaskan patogenesis dari reaksi, bukan gejala yang patognomonik, dapat terjadi false positive atau false negative, dan ko-faktor untuk simtom klinis tertentu dapat tak ada.<sup>2</sup>

## RINGKASAN

Persiapan dan pemantauan yang optimal merupakan hal yang prinsip pada TP obat. Tes dimulai dengan dosis kecil dinaikkan secara bertahap dengan hati-hati sampai tercapai dosis terapi atau distop segera jika timbul reaksi. Belum ada standar baku, dan TP obat dikerjakan jika tes penunjang diagnostik lainnya yang risikonya relatif lebih ringan tidak konfirmatif. TP obat pada sebagian obat masih merupakan baku emas diagnostik, tentu dikaitkan pula dengan hasil anamnesis dan pemeriksaan diagnostik fisik. TP obat dikerjakan di rumah sakit, dapat rawat jalan atau rawat inap dan berkoordinasi dengan Unit Perawatan Intensif. Pada kasus ini yang terjadi adalah dugaan reaksi hipersensitivitas ringan

maka TP obat dipersiapkan pelaksanaannya secara poliklinis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Vervloet D., Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998; 316; 1511-14.
2. Aberer W., Bircher A., Romano A., Blanca M., Campi P., Fernandez J., et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58: 854-63.
3. Messaad D., Sahla H., Benahmed S., Godard P., Bousquet J. and Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004;140: 1001-6.
4. Demoly P. Anaphylactic reactions-value of skin and provocation tests. *Toxicology*. 2005; 221-3.
5. Rusznak C., Davies R.J. ABC of allergies: Diagnosing allergy. *BMJ*. 1998; 316; 686-9.
6. Du Toit L.C., Pillay V., Danckwerts M.P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches. *Respiratory Research*. 2006; 7: 118.
7. Harries A. What are the most common adverse drug events to first line tuberculosis drugs, and what is the procedure for reintroduction of drugs? In: Frieden T., editor. *Toman's Tuberculosis: Case Detection, Treatment, and Monitoring*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004. p: 152-8.
8. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167; 603-62.



9. Yee D., Valiquette C., Pelletier M., et al. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167; 1472-7.
10. Chaisson R.E. Tuberculosis Chemotherapy: Still a Double-edged Sword. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167; 1461-2.
11. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105; S637-44.
12. Greenberger P.A. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117; S464-70.
13. Kay A.B. ABC of allergies: Good allergy practice. *BMJ.* 1998; 316; 535-7.
14. Community Based TB DOTS Generic Guidelines, Training course for Health Workers Ch. 14 (Managing Complicated Cases). Leeds University, Institute of Health Sciences and Public Health Research, [http://www.leeds.ac.uk/tb/kchapter\\_14\\_B.pdf](http://www.leeds.ac.uk/tb/kchapter_14_B.pdf) . Download 9 November 2006.
15. Gruchalla R.S. Allergic Reactions to Drugs. In: K. Frank Austen, et al, Eds. *Samter's Immunologic Diseases*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p: 921-34.
16. Corrigan C., Rak S. Drug allergy. In: *Allergy Allergy*. Mosby, 2004. p: 73-82.
17. Wedner H.J., MD. Drug Allergy. In: Daniel P. Stites, Abba I. Terr, Parslow T.G., Eds. *Medical Immunology*. 9<sup>th</sup> ed. Appleton & Lange; 1997, p. 433-43.
18. Raviglione M.C., O'brien R.J. Tuberculosis. In: Fauci, Braunwald, Isselbacher, et al, Eds. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005, p. 953-66.
19. WHO ART Adverse Drug Reaction Terminology. WHO Collaborating Center for Drug International Monitoring, 1979.
20. Gruchalla R.S., Jones J. Combating high-priority biological agents: What to do with drug-allergic patients and those for whom vaccination is contraindicated? *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112; 675-82.
21. Harries A. What are the current recommendations for standard regimens? In: Frieden T., editor. *Toman's Tuberculosis: Case Detection, Treatment, and Monitoring*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004. p: 124-7.