

**Sindrom Hipersensitivitas Dapson pada Penderita Kusta di Kota Jayapura Papua
Indonesia Tahun 2017-2019**

Evy S. Arodes,^{1*} Timothy V.P. Reba,¹ Inneke V. Sumolang,² Dame J. Pohan¹

¹Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia Jakarta
²Departemen Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Cenderawasih/
RSUD Abepura Jayapura

Abstrak

Pengendalian kusta saat ini berdasarkan pada deteksi dini kasus dan pengobatan dengan menggunakan rejimen *multi drug therapy* (MDT), salah satu komponen terapinya adalah dapson, sebagai antibiotika dan anti-inflamasi. *Dapsone hypersensitivity syndrome* (DHS) merupakan salah satu efek samping dapson. Tujuan penelitian ini untuk melihat profil DHS pada orang asli Papua penderita kusta di Puskesmas kota Jayapura. Terdapat 36 penderita DHS 34 (94,4%), yang asli orang Papua dan 2 (5,6%) penderita non Papua. Kelompok umur terbanyak pada usia 17-60 tahun berjumlah 26 (76,5%) penderita. Jenis kelamin terbanyak adalah perempuan sebanyak 18 (53%) penderita. Jenis kusta terbanyak adalah multibasiler (MB) sebanyak 31 (91,2%) penderita. Lama pemberian MDT sampai timbulnya gejala klinis DHS terbanyak adalah pada minggu ke-4 sebanyak 23 (67,6%) penderita. Gejala klinis yang paling sering muncul adalah demam, kulit mengelupas, sklera ikterik dan anemia yang didapatkan pada 31 (91,2%) penderita. Pemberian steroid sebagai pilihan terapi yang diberikan selama 36-40 hari diberikan pada 18 (53%) penderita, sedangkan terapi kurang 30 hari diberikan pada tiga (8,8%) penderita yang meninggal dunia. Kesimpulannya, DHS pada penelitian ini yang dilakukan di kota Jayapura ditemukan lebih banyak DHS pada orang Papua dibandingkan dengan non Papua. Gejala klinis terbanyak timbul pada minggu ke-4. Terapi yang diberikan adalah steroid dengan *tapering off* dengan waktu rata-rata sampai 40 hari.

Kata Kunci: multibasiler, steroid, terapi

**Dapsone Hypersensitivity in Patients with Leprosy in Jayapura City Papua Indonesia
2017-2019**

Abstract

The control of leprosy is currently based on early detection of cases and treatment using the Multi Drug Therapy (MDT) regimen, one of the therapeutic components is dapsone, as an antibiotic and anti-inflammatory. Dapsone Hypersensitivity Syndrome (DHS) is a side effect of dapsone. The purpose of this study was to see the DHS profile of Papuans affected by leprosy at the Jayapura City Health Center. There were 36 DHS sufferers 34 (94.4%) of them were Papuans and 2 (5.6%) were non-Papuans. Most age groups aged 17-60 years were 26 (76.5%) sufferers. Most of the sexes were women as many as 18 (53%) sufferers. Most types of leprosy are multibacillary (MB) as many as 31 (91.2%) patients. The duration of MDT administration and the appearance of the most clinical symptoms of DHS at week 4 were 23 (67.6%) patients. The clinical symptoms that appeared most often were fever, peeling skin, scleral icterus and anemia were found in 31 (91.2%) patients. Steroid administration as a therapeutic option was mostly found for 36-40 days in 18 (53%) patients, while therapy for less than 30 days found 3 (8.8%) patients died. In conclusion, the DHS among Papuans in Jayapura city is higher than that of non-Papuans. Most clinical symptoms occur at week 4. The therapy given was steroids with tapering off with an average time of up to 40 days.

Keywords: multibasiler, steroid, therapy

*ESA: Penulis Koresponden; E-mail: evy.ard88@gmail.com

Pendahuluan

Pengendalian penyakit kusta saat ini dilakukan berdasarkan pada deteksi dini dan pengobatan menggunakan rejimen *multi drug therapy* (MDT) sebagaimana rekomendasi *World Health Organization* (WHO). Obat-obat yang digunakan terdiri atas kombinasi tiga obat, yaitu dapson, rifampisin, dan klofazimin.¹

Menurut WHO, pada tahun 2016 jumlah kasus kusta global sebanyak 214 783 kasus dan kasus terbanyak terdapat di Asia Tenggara. Kasus baru terbanyak di India (88 166 kasus), dan Brazil pada urutan kedua (25218 kasus). Indonesia menempati posisi ketiga dengan angka kejadian sebanyak 18 248 kasus baru kusta, dengan 1363 kasus cacat tingkat II dan 14165 kasus dengan kusta tipe *multibacillary* (MB).²

Pada tahun 2019, jumlah kasus baru penyakit kusta di provinsi Papua tercatat sebanyak 1437 kasus dengan angka kejadian sebanyak 24 kasus cacat tingkat II serta 1006 kasus dengan tipe MB. Kota Jayapura menduduki posisi ke-1 dengan angka kejadian sebanyak 316 kasus baru dengan angka kejadian cacat tingkat II sebanyak enam kasus serta 267 kasus MB.^{3,4}

Kejadian reaksi hipersensitivitas akibat dapson pertama kali dilaporkan pada tahun 1949 di Nigeria pada pasien penderita kusta. Pada tahun 1951, Allday dan Barnes⁵ menciptakan istilah *dapsone hypersensitivity syndrome* (DHS) pada kasus reaksi hipersensitivitas akibat dapson. Kejadian DHS sering terjadi di negara Asia terutama India dan Tiongkok. Menurut Tian *et al.*⁶ angka kejadian DHS sekitar 1% dengan angka mortalitas sebesar 11,1%. Di Indonesia belum terdapat laporan yang pasti tentang prevalensi hipersensitivitas dapson pada penderita kusta, namun pernah dilaporkan pada salah satu suku di Papua Barat, terdapat 1:100 kasus pada penderita dengan alergi terhadap Dapson.⁷

Pada tahun 1940, pengobatan kusta dimulai pertama kali dengan kemoterapi modern menggunakan promin (diamino azobenzene-4'-sulfonamid). Enam tahun kemudian diganti dengan DDS yang merupakan turunan derivat sulvon menggantikan promin karena dianggap lebih efektif.^{8,9} Dapson merupakan antibiotik sekaligus obat anti-inflamasi yang dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, antara lain kusta, dermatosis vesikulobulosa, vaskulitis, malaria dan *Pneumocystis jiroveci pneumonia*.^{10,11}

Reaksi DHS biasanya timbul lima minggu sampai 6 bulan setelah pemakaian obat sehingga sering disebut sebagai *five weeks dermatitis*. Jenis ini merupakan sindrom *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) yang merupakan kondisi serius terkait obat-obatan seperti antikonvulsan, sulfonamid, alopurinol, dan minosiklin. Gejala klinis DHS berupa trias: demam, erupsi kulit dan keterlibatan beberapa organ tubuh (hepar, paru, ginjal, sistem perdarahan, sistem saraf) dapat juga disertai malaise, dermatitis eksfoliativa, hepatitis, nekrosis hepar, limfadenopati, methemoglobinemia, dan anemia.^{12,13}

Penelitian di Tiongkok, menemukan bahwa gen HLA-B*13:01 dan *major histocompatibility complex* (MHC) berperan dalam timbulnya DHS. Papua Nugini merupakan negara dengan populasi HLA-B*13:01 tertinggi dibandingkan populasi lain.¹⁴ Data mengenai HLA-B*13:01 di Papua belum dipublikasikan, namun menurut penelitian Balai Litbang Kesehatan Papua dalam studi kusta tahun 2016, didapatkan bahwa kemungkinan gen HLA-B*13:01 ini merupakan faktor risiko munculnya DHS pada masyarakat Papua. Pemeriksaan gen HLA-B*13:01 digunakan sebagai petanda alergi dapson, dan berguna untuk menentukan keamanan MDT pada pasien. Jika pasien positif membawa gen HLA-B*13:01 maka terapi MDT dilakukan

tanpa pemberian dapson, meskipun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai gen HLA-B*13:01.¹⁵

Penatalaksanaan DHS dilakukan dengan cara menghentikan penggunaan dapson, kemudian diberikan glukokortikoid serta terapi suportif berupa penggantian volume cairan yang hilang, bantuan nutrisi dan perawatan kulit.^{7,16}

Di Indonesia data tentang hipersensitivitas dapson masih sangat terbatas. Gambaran DHS di Jayapura akan memberikan gambaran khusus dihubungkan dengan jumlah kasus dan kaitan dengan penelitian lanjut secara genetik. Diharapkan penelitian ini dapat digunakan untuk melihat profil DHS dan sebagai sebagai bahan acuan tatalaksana kusta untuk mencegah tingginya kasus DHS di Papua.

Bahan dan Cara

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif retrospektif untuk mendapatkan gambaran DHS pada orang asli Papua.

Data penelitian berasal dari rekam medik penderita kusta yang mengalami DHS di Dinas Kesehatan Kota Jayapura tahun 2017-2019. Data-data tersebut akan diolah secara statistik.

Hasil

Pada penelitian ini didapatkan 36 penderita DHS. Penderita yang menjadi subyek penelitian berasal dari beberapa Puskesmas Kota Jayapura Provinsi Papua, seperti terlihat (Tabel 1.)

Berdasarkan asal pusat pelayanan kesehatan, didapatkan bahwa kasus DHS dilaporkan dari lima Puskesmas di Kota Jayapura, kasus terbanyak dilaporkan dari Puskesmas Hamadi dan hanya dua kasus yang ditemukan di Waena.

Dari 36 laporan DHS, sebagian besar berasal dari Suku Papua yaitu 94,4% (34 kasus) dan hanya dua penderita yang bukan

berasal dari Suku Papua (5,6%). Kasus DHS tidak banyak berbeda berdasarkan jenis kelamin, penderita DHS pada perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki (18 dan 16 orang, masing-masing). Sementara penderita berumur 17-60 tahun merupakan kelompok terbanyak yang menderita DHS yaitu sebesar 76,5% (26 penderita), sedangkan kelompok berumur 12-26 tahun terdapat enam (17,6%) penderita dan kelompok 5-11 tahun dua penderita (5,9%).

Tabel 1. Karakteristik Demografi Penderita DHS

Karakteristik Demografi	-	n	%
asal pusat pelayanan kesehatan*	Puskesmas Hamadi	18	50
	Puskesmas Waena	2	5,6
	Puskemas Elly Uyo	11	30,6
	Puskesmas Kotaraja	2	5,6
	Puskesmas Jayapura Utara	3	8,3
suku	Papua	34	94,4
	Non Papua	2	5,6
jenis kelamin**	Laki-laki	16	47
	Perempuan	18	53
kelompok umur**	5-11 tahun	2	5,9
	12-16 tahun	6	17,6
	17-60 tahun	26	76,5

*Jumlah sampel yang diambil dari penderita berasal dari suku Papua dan non-Papua (n=36)

** Jumlah sampel yang diambil hanya yang berasal dari suku Papua (n=34)

Tabel 2. Jenis, Lama Terapi, Gambaran Klinis dan Lama Pemberian Steroid Penderita DHS

Parameter		n	%
Jenis kusta	Multibasiler	31	91,2
	Pausibasiler	3	8,8
Lama terapi MDT dan timbulnya DHS	3 minggu	1	2,9
	4 minggu	23	67,6
	5 minggu	4	11,8
	6 minggu	4	11,8
	7 minggu	-	-
	8 minggu	2	5,9
	Gambaran klinis	Sklera ikterik, anemia, kulit mengelupas, dan demam	31
Sklera ikterik, anemia, kulit mengelupas		3	8,8
Lama pemberian steroid	< 30 hari	3	8,8
	30-35 hari	13	38,2
	36-40 hari	18	53

Sebagian besar penderita DHS yang diteliti menderita kusta multibasiler yakni sebanyak 31 (91,2) penderita. Gejala klinis DHS kebanyakan muncul setelah empat minggu terapi Dapsone yaitu sebanyak 23 (67,6%) penderita, sementara gejala klinis DHS pada minggu ketiga, minggu kelima hingga kedelapan tidak jauh berbeda satu sama lain dan tidak ditemukan penderita yang mengalami DHS pada minggu ketujuh pasca pemberi MDT.

Gejala klinis yang muncul adalah kulit mengelupas, sklera ikterik, dan anemia didapatkan pada semua penderita DHS, tetapi sebagian besar yaitu 31 (91,2%) penderita yang diikuti oleh gejala klinis demam, sementara hanya tiga (8,8%) penderita yang tidak mengalami gejala klinis demam (Tabel 2). Pilihan utama pengobatan DHS adalah steroid Berdasarkan lama pemberian

steroid tersebut sebanyak 18 (53%) penderita mendapatkan terapi selama 36-40 hari dan sebanyak 13 (38,2%) penderita mendapatkan terapi selama 30-35 hari, sedangkan tiga (8,8%) penderita mendapatkan steroid kurang dari 30 hari karena penderita tersebut meninggal dunia. (Tabel 2),

Diskusi

Kota Jayapura merupakan kota pluralistik yang dihuni oleh berbagai suku baik asli Papua maupun non Papua. Selama ini Jayapura diketahui sebagai daerah endemik kusta.³ Beberapa penderita masih menganggapnya sebagai hal biasa dan tidak merasa terganggu dengan lesi kulit yang dialaminya asalkan masih dapat melakukan aktivitas sehari-hari. Agaknya hal itu menyebabkan kasus kusta cukup tinggi di Papua.³

Eliminasi kusta di Indonesia mengalami banyak tantangan. Alergi terhadap dapson menambah masalah karena menjadi beban tambahan bagi penderita kusta, sementara dapson diperlukan untuk eliminasi bakteri penyebab lepra yang memerlukan waktu yang cukup lama. Kasus DHS harus ditangani secepatnya agar tidak menimbulkan efek berat misalnya kematian.

Sebanyak 36 penderita DHS dalam penelitian ini ditemukan pada lima puskesmas dari 10 puskesmas yang ada di kota Jayapura yaitu puskesmas Hamadi, Waena, Elly Uyo, Kotaraja, dan Jayapura Utara. Sebagian besar merupakan penduduk asli Papua (34 orang) dan sisanya merupakan pendatang (dua orang). Kasus terbanyak didapatkan di Puskesmas Hamadi dan Puskesmas Elly Uyo karena kedua puskesmas tersebut memiliki kasus tertinggi di kota Jayapura. Beberapa daerah di Indonesia hanya melaporkan DHS sebagai laporan kasus karena DHS merupakan kasus yang cukup jarang. Melihat tingginya kasus HHS di Jayapura tampaknya perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui konsisi DHS di wilayah lain

di Papua sehingga upaya eliminasi lepra menjadi lebih baik. Singh *et al.*¹⁷ pada tahun 2011 melakukan penelitian tentang efek samping MDT di rumah sakit tersier di India dan melaporkan bahwa dari 176 pasien terdapat 79 (45%) pasien mengalami efek samping yang disebabkan oleh satu atau lebih komponen MDT. Didapatkan 73 pasien mengalami efek samping akibat dapson, delapan pasien akibat rifampisin dan 16 pasien mengalami efek samping akibat klofazimin.

Mekanisme DHS pada pengobatan kusta belum diketahui secara pasti, namun diduga karena pembentukan metabolit aktif dan defek genetik yang menyebabkan terbentuknya metabolit toksik melalui reaksi oksidatif oleh enzim sitokrom P450 dan enzim oksidatif lain dalam hal ini enzim *epoxide hydroxylase*.¹² Sementara itu di Provinsi Papua belum terdapat data genetik yang berhubungan dengan kejadian DHS.

Pada penelitian ini bila ditinjau berdasarkan populasi, didapatkan 34 (94,4%) penderita merupakan penduduk asli Papua dan dua (5,6%) penderita berasal dari luar Papua. Pada penelitian yang dilakukan tahun 2018 di Papua Barat terhadap 100 orang penderita kusta terdapat 24,4% pembawa gen HLA-B*13:01, sedangkan di Maluku Utara sebanyak 5,2%. Tidak disebutkan berapa banyak orang asli Papua yang ikut dalam penelitian tersebut, dan mengapa kasus DHS pada orang Papua lebih besar dibandingkan dengan non Papua. Hasil penelitian di Papua Barat menunjukkan hasil gen HLA-B*13:01 berhubungan dengan DHS. Setiap individu dengan gen HLA-B*13:01 memiliki risiko 26 kali terkena DHS. Hasil tersebut kurang lebih sama dengan laporan dari Tiongkok yakni individu yang memiliki gen HLA-B*13:01 berisiko 20 kali lebih besar untuk mengalaih DHS.¹⁸

Beberapa penelitian menemukan bahwa kejadian DHS dipengaruhi oleh keberadaan

atau aktivitas gen HLA-B*13:01.^{14,18} Pada penelitian yang dilakukan di Tiongkok disebutkan bahwa apabila terjadi variasi DNA pada gen HLA-B*13:01, maka risiko mendapatkan DHS meningkat. Apakah gen HLA-B*13:01 pada orang Papua tinggi sehingga terdapat banyak kasus DHS dibandingkan dengan daerah lainnya, hal ini masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Gen HLA-B*13:01 ini dapat menjadi marker alergi dapson. Apabila diketahui marker alergi dapson pada penderita kusta, maka kewaspadaan dan keamanan pengobatan akan meningkat pada setiap penderita karena kejadian DHS dapat diprediksi. Sehingga apabila pasien membawa gen yang dicurigai sebagai *marker* DHS, maka dapat diberikan alternatif terapi selain MDT.¹⁹

Umur penderita DHS pada penelitian ini bervariasi. Kelompok umur terbanyak adalah 17-60 tahun yaitu 26 (76,5%) penderita, 12-16 tahun sebanyak 6 (17,6%) penderita, 5-11 tahun 2 (5,9%) penderita. Kejadian penyakit kusta sering terkait pada umur saat ditemukan, kusta dapat terjadi pada kisaran anak sampai 60 tahun, namun diketahui bahwa kusta ditemukan terbanyak pada usia muda dan produktif yang berkaitan dengan mobilitas dan aktifitas di luar rumah.^{4,20}

Bila ditinjau dari segi jenis kelamin, prevalensi kusta pada penelitian ini tidak berbeda, yaitu sebanyak 18 (53%) penderita perempuan dan 16 (47%) penderita laki-laki. Hal itu sesuai dengan penelitian lain yang menemukan bahwa kusta dapat mengenai laki-laki dan perempuan. Saat ini belum ada penelitian yang membandingkan distribusi jenis kelamin untuk kasus DHS.^{4,7}

Berdasarkan jenis kusta pada penderita DHS, didapatkan jenis multibasiler (MB) sebanyak 31 (91,2% penderita dan kasus pausibasiler (PB) sebanyak tiga (8,8%) penderita. Pembagian kusta MB dan PB disesuaikan dengan pembagian menurut departemen kesehatan.^{4,20}

Pada penelitian ini sebagian besar penyakit DHS muncul pada minggu ke-4 pasca pemberian terapi MDT. Sebagian kecil muncul dalam waktu lebih lama yakni minggu ke-5, minggu ke-8, sementara itu ada yang muncul lebih cepat yakni pada minggu ke-2 (Tabel 2). Penelitian lain menemukan bahwa DHS biasanya timbul pada minggu ke-5 setelah terapi dapson sehingga sering disebut *five week dermatitis*. Hal itu sedikit berbeda dengan hasil penelitian ini, karena di tempat penelitian dilakukan, pasien mengambil obat MDT untuk kebutuhan selama empat minggu di puskesmas sehingga pada saat pasien datang kembali untuk mengambil obat untuk bulan ke-2, gejala DHS sudah bisa terdeteksi sesuai keluhan pasien pada saat itu. Hal tersebut berbeda dengan penelitian lain yaitu pasien yang berobat ke rumah sakit dengan keluhan yang lebih berat dan waktu yang kemungkinan lebih lama.¹²

Sesuai dengan diagnosis klinis DHS, maka gejala klinis seperti demam, kulit mengelupas, sklera ikterik, anemia didapatkan pada 31 (91,2%) penderita, dan gejala klinis berupa kulit mengelupas, sklera ikterik dan anemia tanpa disertai demam didapat pada tiga (8,8%) penderita. Sindrom ini memiliki trias klasik gejala klinik berupa demam, erupsi kulit dan keterlibatan organ tubuh. Pemeriksaan dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik menyeluruh dan pemeriksaan laboratorium sederhana disesuaikan dengan ketersediaan prasarana puskesmas.^{16,17}

Pada penelitian ini pengobatan dilakukan dengan pemberian steroid selama 30-35 hari sebanyak 13 (38,2%) penderita, 36-40 hari sebanyak 18 (53%) penderita, dan terdapat tiga (8,8%) kasus kematian akibat DHS yang semuanya baru mendapatkan terapi steroid kurang dari 30 hari. Penanganan utama DHS adalah penghentian dapson secepatnya disertai pemberian glukokortikoid oral atau parenteral seperti prednison, prednisolon,

atau metilprednisolon. Penurunan dosis bertahap (*tapering off*) glukokortikoid dilakukan lebih dari satu bulan. Lamanya *tapering off* ini dengan memperhitungkan kadar dapson masih ditemukan dalam tubuh manusia sampai 35 hari karena berikatan protein.¹⁶

Kesimpulan

Pada penelitian ini didapatkan 34 kasus DHS penderita orang asli Papua dengan kelompok umur terbanyak 17-60 tahun. Tidak terdapat perbedaan yang jauh antara laki-laki dan perempuan pada penderita DHS. Jenis kusta terbanyak adalah jenis multibasiler. Timbulnya gejala awal DHS adalah pada minggu keempat setelah pemberian MDT dengan gambaran klinis kulit mengelupas, sklera ikterik, anemia yang disertai demam. Sementara lama pemberian steroid terbanyak sebagai terapi DHS adalah selama 36-40 hari dengan tiga kasus penderita meninggal saat pemberian steroid sebelum 30 hari.

Daftar Pustaka

1. Paul RS. Chemotherapy of leprosy. Dalam Bhushan K, Hemanta KK. IAL Text of Leprosy. Ed 2nd. 2016 (30): 441-7
2. WHO. Global leprosy update, accelerating reduction of disease burden. 2016; 92(35):501-20.
3. Dinas Kesehatan Provinsi Papua. Laporan Tahunan Program Pengendalian Kusta 2019. diunduh dari: Tahun 2019. https://dinkes.papubaratprov.go.id/assets/files/Profil_Dinas_Kesehatan_Provinsi_Papua_Barat_Tahun_2019.pdf. 20 Mei 2020.
4. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Hapuskan stigma dan diskriminasi terhadap kusta. Infodatin. 2018. Diunduh dari: <http://www.kemkes.go.id/download.php?file=download/pusdatin/infodatin/infoDatin-kusta-2018.pdfv> 25 Mei 2020.
5. Allday EJ, Barnes J. Toxic effects of diaminodiphenyl sulphone in leprosy. Lancet. 1951;2:205-06.
6. Tian WW, Shen J, Zhou M, Yan L, Zhang G. Dapson hypersensitivity syndrome among leprosy patients in China. Lepr Rev. 2012;83:370-7.
7. Pongtiku A, Kayame R, Sumolang IV, Wopari BIS, Romainum A. Atlas Penyakit Terabaikan di Tanah Papua. 2016, 45-53

8. Liuwan CC, Denisa M, Listiawan MY. Dapsone hypersensitivity syndrome overlaps reversal reaction in leprosy patient. *J Gen Proced Dermatol Venereol Indones*. 2019;3(2):8-13
9. Carmen MP, Marina V, Sindhoora K, Santosh NH. Dapsone hypersensitivity syndrome with myocarditis. *J assoc physician India*. 2014;62(8): 728-31
10. Vanini A, Hutomo M. Manifestasi klinis sindroma dress (drug reaction with eosinophilia and systemic symptom). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin*. 2010;22(1):40-3
11. Wang N, Parimi L, Liu H, Zhang F. A review on dapsone hypersensitivity syndrome among chinese patients with an emphasis on preventing adverse drug reactions with genetic testing. *Am Trop Med Hyg*. 2017;96(5):1014-8
12. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pahsa A. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;6(4):268-70
13. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound care*. 2015;28(5):228-36
14. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, *et al*. HLA-B* 13: 01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Eng J Med*. 2013;369(17):1620-8
15. Palimbong F, Mellyanawati, Kandou RT. Sindrom hipersensitivitas dapson pada pasien morbus hansen multi-basiler: Laporan kasus. *J Biomed*. 2019;11(3):150-5
16. Lowe J. Treatment of leprosy with diaminodiphenylsulfone. *Lancet*. 1950;2:145-50
17. Singh H, Nel B, Dey V, Tiwari P, Dulhani N. Adverse effects of multi-drug therapy in leprosy, a two years experience (2006-2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh state (Bastar, Jagdalpur). *Lepr Rev*. 2011;82:17-24
18. Krismawati H, Irwanto A, Pongtiku A, Irwan ID, Maladan Y, Sitanggang YA, *et al*. Validation study of HLA-B*13:01 as a biomarker of dapsone hypersensitivity syndrome in leprosy patients in Indonesia. *PLOS Negl Trop Dis*. 2020:1-11
19. Thappa DM, Sethuraman G. Dapsone (sulfone) syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2000; 66:117-20
20. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Program Pengendalian Penyakit Kusta. 2012. Diunduh dari: <https://medbox.org/pdf/5e148832db60a2044c2d390a> 20 Mei 2020