

## Drug Induced Hepatitis pada Tuberkulosis Paru dengan *Multisite* Tuberkulosis Ekstraparu

Made Agustya Darma Putra Wesnawa\*, Tutik Kusmiati

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

### ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) continues to be a major health problem in developing country. Lung is the most common site for *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection, but dissemination may occur to any part of the body resulting in extrapulmonary TB. Hepatotoxicity is one of the most frequent adverse events that occur during TB treatment. **Case:** A 35-year-old female patient came with cough, dyspnea, fever, abdominal pain, history of mass in right inguinal lymph node, and malnutrition. Histopathology from excisional biopsy of inguinal lymph node showed granulomatous inflammation. Computed tomography of abdomen showed intraabdominal TB. Chest X-ray showed right pleural effusion, with exudate pleural fluid and mononuclear dominant. After 1 week consuming antituberculous drug, patient got nausea and vomiting, increased of ALT and AST, total and direct bilirubin. Antituberculous drug was stopped and switched to levofloxacin, ethambutol, and streptomycin. After clinical improvement and liver function return to normal, desensitization of rifampicin and isoniazide was started. Desensitization started with rifampicin for three days, and followed with isoniazide for three days. In total, the patient got rifampicin, isoniazide, and ethambutol for 9 months. Evaluation of treatments are clinical improvement and weight gain. Acid fast bacilli sputum was negatif, no pleural effusion on chest X-ray, and normal abdominal ultrasound. **Conclusion:** MTB can spread to other organs which cause multisite extrapulmonary TB. Side effect can occur during TB treatment, and this is not the reason to stop the therapy. Individual ATD therapy shows good response in this case.

**Keywords:** Intraabdominal tuberculosis, pleuritis tuberculosis, lymphadenitis tuberculosis, drug induced hepatitis

*Correspondence:* Made Agustya Darma Putra Wesnawa, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: agustya.made@gmail.com

### PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan utama untuk negara berkembang. TB paling sering mengenai paru, namun beberapa konsekuensi klinis yang buruk pada TB terjadi akibat kemampuan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) menyebar dari paru ke organ-organ lain. TB ekstraparu terjadi akibat penyebaran MTB ke organ tubuh melalui mukosa, limfatik, atau hematogen.<sup>1,2</sup> TB ekstraparu terjadi pada organ selain paru, yaitu kelenjar limfe (44%), pleura (19%), kulit (11%), tulang dan sendi (11%), abdomen (6,5%), selaput otak (6%), dan saluran kencing (4%). Sekitar 10% - 50% TB ekstraparu juga memiliki keterlibatan paru, sehingga semua pasien dicurigai TB ekstraparu harus dievaluasi untuk diagnosis TB paru.<sup>3</sup>

Pengobatan TB terdiri atas beberapa obat selama 6 bulan atau lebih. Kebanyakan obat antituberkulosis (OAT) berhubungan dengan hepatotoksitas yang dapat

menyebabkan morbiditas, mortalitas, dan mengurangi efektivitas OAT.<sup>4</sup> Hepatotoksitas pada pasien TB paru sebesar 25,7%, pada TB ekstraparu 55,4%, dan 18,9% pada TB milier atau TB diseminata.<sup>5</sup> Kejadian *drug induced hepatitis* (DIH) pada kasus TB sulit diprediksi, penelitian melaporkan faktor risiko terjadinya DIH selama pemberian OAT yaitu: penyakit hati sebelumnya, khususnya terkait dengan infeksi virus kronis seperti hepatitis B, C, dan HIV, alkoholik, usia lanjut, dan malnutrisi.<sup>6,7</sup>

Terdapat pilihan regimen yang beragam dalam *reintroduce* OAT pada DIH, namun belum ada pedoman konsensus.<sup>4</sup> Belum ada data mengenai tingkat keparahan DIH pada TB paru dibanding dengan TB ekstraparu atau TB paru dengan TB ekstraparu. Berikut dilaporkan kasus DIH pada TB paru dengan *multisite* TB ekstraparu pada penderita perempuan.

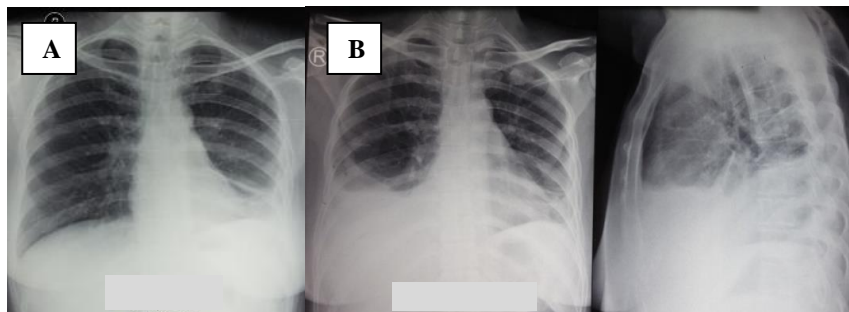
## KASUS

Seorang perempuan berusia 35 tahun mengalami sesak napas sejak 1 minggu, memberat 2 hari sebelum masuk rumah sakit (MRS). Batuk berdahak warna putih menjadi kuning sejak 1 bulan. Demam naik turun sejak 2 minggu. Mual dan muntah sejak 5 hari sebelum MRS. Nyeri perut disertai dengan perut membesar sejak 1 bulan, namun sudah mulai berkurang. Terdapat keringat malam, penurunan nafsu makan, dan selama 1 bulan terakhir mengalami penurunan berat badan 5 kg. Pasien sedang dalam pengobatan TB dengan OAT kategori 1 fase intensif 3 tablet 4 FDC 2 minggu. Pasien memiliki riwayat operasi kelenjar limfa inguinal 1 bulan sebelum masuk rumah sakit.

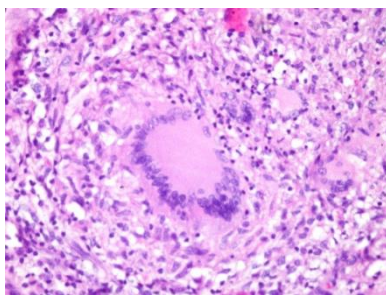
Pada pemeriksaan fisik didapatkan fremitus raba menurun pada sepertiga bawah hemitoraks kanan. Perkusi redup pada sepertiga bawah hemitoraks kanan. Pada auskultasi suara nafas vesikuler menurun pada

sepertiga bawah hemitoraks kanan. Pemeriksaan abdomen didapatkan nyeri tekan di epigastrium, bising usus dalam batas normal.

Pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan neutrofil (91,4%), peningkatan enzim liver (SGOT 151 U/L dan SGPT 67 U/L), peningkatan bilirubin (bilirubin total 4,89 mg/dl dan bilirubin direk 3,21 mg/dl), hipoalbumin 3,14, hiponatremia (129 mmol/L), HbsAg non-reaktif, IgM anti HAV negatif, anti HCV negatif, HIV tiga metode non reaktif, dan peningkatan procalcitonin 1,51. Pemeriksaan mikrobiologi sputum BTA negatif, hasil geneXpert MTb positif, rifampisin indeterminate, dan hasil pengulangan geneXpert dengan hasil MTb negatif. Hasil foto toraks tampak adanya penebalan kesan efusi pleura (Gambar 1). Pemeriksaan histopatologi dari biopsi eksisi kelenjar limfa inguinal kanan diperoleh hasil radang granulomatik sesuai limfadenitis TB (Gambar 2).



Gambar 1. A. Foto toraks PA 21 April 2017, tampak penebalan pleura kiri  
B. Foto toraks PA dan lateral kanan tanggal 18 Mei 2016: perselubungan di basal paru kanan kesan efusi pleura kanan



Gambar 2. Histopatologi limfa node inguinal didapatkan radang granulomatik sesuai limfadenitis TB

Diagnosis TB intraabdominal berdasarkan temuan pada CT scan abdomen yaitu nodular peritoneal thickening dengan mesenterial fat stranding (+) dan irregularitas dinding usus (jejunum, ileus) curiga ada perlekatan di daerah tersebut disertai ascites dan multiple lymph node di inguinal kanan kiri, para iliaca kanan kiri, paraaorta, aortokava, parakava (Gambar 3).



Gambar 3. A. *Nodular peritoneal thickening* dengan mesenterial fat stranding  
B. Irregularitas dinding usus (jejunum, ileus) curiga ada perlekatan di daerah tersebut  
C. Ascites dan *multiple lymph node* di inguinal kanan kiri, para iliaca kanan kiri, paraaorta, aortokava, parakava, mesenterium mengarah pada gambaran intraabdominal TB

Selama pemantauan pengobatan di poliklinik, keluhan sesak napas, mual, muntah, dan nyeri perut sudah berkurang. Hasil pemeriksaan fungsi hati SGOT dan SGPT masih normal yaitu 16 U/L dan 14 U/L, dan nilai bilirubin di bawah 2. Dilakukan desensitisasi rifampisin di poliklinik, dimulai dengan dosis 150 mg hari pertama, 300 mg hari kedua, dan 450 mg hari ketiga. Kemudian dilanjutkan dengan desensitisasi INH dimulai dengan dosis 100 mg hari pertama, 200 mg hari kedua, dan 300 mg hari ketiga, dengan evaluasi fungsi hati dalam batas normal. Sehingga pasien mendapatkan regimen rifampisin, INH, dan etambutol yang diberikan selama 9 bulan, dengan pengawasan fungsi hati. Pemeriksaan *ultrasonography* (USG) abdomen untuk evaluasi TB intraabdomen, didapatkan dalam batas normal dengan hasil hepar dan *gall bladder* tak tampak kelainan. Hasil pemeriksaan sputum BTA evaluasi dengan hasil negatif. Evaluasi setelah 9 bulan pengobatan, tidak didapatkan adanya keluhan respirasi dan gastrointestinal, berat badan pasien naik 8 kg. Evaluasi foto toraks pada bulan ke-6 OAT tidak didapatkan efusi pleura kanan, dan ditemukan efusi pleura kiri terorganisasi (Gambar 4).



Gambar 4. Foto toraks pasien saat evaluasi bulan ke-6 pengobatan OAT

## DISKUSI

TB ekstraparu terjadi pada 10%-25% dari seluruh kasus TB. Penelitian di Korea melaporkan proporsi TB ekstraparu pada semua kasus TB dari tahun 2005-2007 adalah sekitar 14% dan meningkat menjadi 20% pada tahun 2010-2013. Penyebab meningkatnya kasus TB ekstraparu masih belum jelas, beberapa faktor yang diduga berperan adalah kurangnya laporan kasus TB ekstraparu dan sulitnya diagnosis TB ekstraparu.<sup>1,2</sup> TB ekstraparu memiliki manifestasi heterogen, pasien seringkali diperiksa oleh dokter spesialis yang berbeda, dengan sedikit pengalaman dalam diagnosis TB. Oleh karena itu, dokter harus lebih waspada terkait faktor risiko yang berhubungan dengan penyakit TB ekstraparu.<sup>2</sup> Penelitian Sanchez dkk menunjukkan beberapa faktor risiko independen TB ekstraparu, yaitu usia di atas 40 tahun, perempuan, dan infeksi HIV. Metaanalisis oleh Webster dkk menunjukkan bahwa usia muda, jenis kelamin perempuan, dan *macrophage purinergic receptor protein P27* merupakan faktor risiko

mayor yang berhubungan dengan diseminasi TB ekstraparu.<sup>8</sup>

Diagnosis TB ekstraparu masih menjadi tantangan karena sampel yang diambil berasal dari tempat yang sulit diakses, sehingga menurunkan sensitivitas dari tes diagnostik. Pemeriksaan mikroskopis memiliki sensitivitas yang rendah. Pemeriksaan kultur memerlukan waktu yang lama (2-6 minggu).<sup>8,9</sup> Beberapa kasus TB ekstraparu terkadang cenderung menyerupai penyakit akut pada organ yang terinfeksi.<sup>10</sup>

Limfa node merupakan salah satu lokasi primer TB ekstraparu yang paling sering ditemukan. Kelompok limfa node yang paling sering terlibat adalah regio servikal (75%-90%), aksila (14%-20%), dan inguinal (4%-8%).<sup>2,11</sup> Patogenesis limfadenitis TB regio inguinal masih belum jelas, dua hipotesis menjelaskan kemungkinan diseminasi hematogen dari fokus paru subklinis atau keterlibatan sekunder limfa node inguinal dari penyebaran limfatik dari endosalpinx sekitar ligamen.<sup>3,12</sup> Konfirmasi diagnosis yang terbaik adalah melalui *open biopsy* untuk eksplorasi dan pemeriksaan histopatologi.<sup>13</sup> Diagnosis limfadenitis TB pada pasien ini ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi pada sampel *open biopsy* kelenjar limfa inguinal kanan, ditemukan gambaran radang granulomatik sesuai limfadenitis TB. Tata laksana limfadenitis TB pada kasus ini adalah tindakan biopsi eksisi dan pemberian OAT kategori 1.

TB intraabdomen merupakan tuberkulosis yang mengenai organ-organ intraabdomen yang meliputi semua bagian saluran pencernaan, omentum, peritoneum, mesenterium, dan limfa node, serta organ solid meliputi hati, limpa, dan pankreas.<sup>14</sup> TB peritoneal merupakan suatu peradangan parietal atau visceral yang disebabkan oleh kuman MTB. Penyakit ini biasanya merupakan kelanjutan dari TB di tempat lain, terutama TB paru.<sup>15,16</sup> TB peritoneal ditemukan 2% dari seluruh TB paru dan 59,8% dari TB abdominal dan lebih sering pada usia 30-40 tahun.<sup>15</sup> Karena manifestasi klinis tidak khas, lokasi tersembunyi, prevalensi rendah, dan sulitnya menemukan kuman MTB pada cairan asites, peritonitis TB sering tidak terdiagnosis atau terlambat diagnosis.<sup>17</sup>

Patogenesis terjadinya TB peritoneal melalui penyebaran hematogen dari paru, akibat tertelannya material infeksi dari penyakit paru, limfogen dari kelenjar limfe, dan perkontinuitas dari usus atau tuba fallopi yang terinfeksi.<sup>(1,3)</sup> Pada kebanyakan kasus, TB peritoneal sering terjadi karena reaktivasi proses laten pada peritoneum yang diperoleh dari penyebaran hematogen proses primer sebelumnya.<sup>15</sup> Gejala paling sering dari peritonitis TB adalah nyeri abdomen, demam, penurunan berat badan, dan distensi abdomen. Asites biasanya ditemukan pada pemeriksaan fisik peritoneal TB.<sup>3,15</sup>

Pemeriksaan USG abdomen dapat membantu dalam penegakan diagnosis TB peritoneal, yaitu ditemukan cairan bebas atau terfiksasi dalam rongga peritoneum, abses, massa di ileosekal, pembesaran kelenjar limfa retroperitoneal, penebalan mesenterium,

perlengkengan lumen usus, dan penebalan omentum. Pemeriksaan CT scan abdomen lebih sensitif untuk menentukan keterlibatan mesenterium, omentum, dan traktus urogenital wanita pada TB peritoneal.<sup>14,17</sup> Atas dasar temuan pada pemeriksaan CT scan abdomen mengarah ke TB dan temuan pada foto toraks dan geneXpert sputum, maka ditegakkan diagnosis TB peritoneal pada pasien ini.

Pleuritis TB merupakan salah satu manifestasi tersering TB ekstraparu.<sup>1,18</sup> Beberapa kesulitan dalam diagnosis pleuritis TB yaitu gejala klinis tidak spesifik dan pemeriksaan kultur MTB yang sering memberikan hasil negatif. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa mekanisme imunologi yaitu reaksi hipersensitivitas berperan dalam patogenesis pleuritis TB dan dapat menjelaskan fenomena pemeriksaan kultur yang sering negatif.<sup>19</sup> Gejala klinis biasanya bersifat akut atau subakut dengan selang waktu dari gejala awal hingga diagnosis kurang dari 1 bulan. Gejala yang umum ditemukan adalah batuk (70%) biasanya nonproduktif, nyeri dada pleuritik (70%), serta sesak dada jika efusi luas. Efusi pleura sekunder akibat pleuritis TB biasanya unilateral.<sup>19,20</sup>

Diagnosis pleuritis TB berdasarkan pada ditemukannya MTB di cairan pleura, bahan biopsi pleura, atau granuloma pleura. Karakteristik cairan pleura yang mengarah ke efusi pleura TB adalah eksudat dengan persentase sel limfosit cairan pleura >50%, kadar glukosa cairan pleura bisa rendah atau normal, pH cairan pleura >7,30, *lactic acid dehydrogenase* (LDH) cairan pleura > LDH serum, dan sel mesotelial tidak lebih dari 5%.<sup>1,19</sup> Pemeriksaan kadar ADA cairan pleura merupakan salah satu penanda yang paling banyak digunakan pada kasus pleuritis TB. Studi metaanalisis menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas ADA untuk diagnosis pleuritis TB adalah 92% dan 90%. Nilai batasan kadar ADA cairan pleura yang banyak digunakan adalah 40 U/L.<sup>20</sup> Jika kadar ADA >70 U/L maka diagnosis pleuritis TB dapat ditegakkan dan pleuritis TB dapat disingkirkan jika kadar ADA <40 U/L. Pada kasus kadar ADA antara 40-70 U/L, diperlukan biopsi pleura atau torakoskopi untuk menegaskan diagnosis pleuritis TB dan menyingkirkan penyakit lain.<sup>16,20</sup> Pada kasus ini tidak didapatkan cairan pleura saat trial punksi dan pada USG toraks didapatkan efusi pleura yang sudah terorganisasi, sehingga tidak dapat dilakukan pemeriksaan ADA. Pasien telah melakukan evakuasi cairan pleura sebanyak 4 kali dengan total 1800cc warna kuning kesan eksudat. Diagnosis pleuritis TB ditegakkan melalui hasil analisis cairan pleura eksudat dengan limfosit dominan (96,6%) dan setelah pemberian OAT tidak tampak penambahan cairan pleura. Foto toraks evaluasi 6 bulan pengobatan OAT tidak didapatkan efusi pleura kanan.

DIH merupakan kelainan pada kinerja dan fungsi hati disebabkan penggunaan obat hepatotoksik, misalnya OAT. DIH akibat OAT biasanya terjadi sekitar 20 hari setelah memulai terapi OAT dan berlangsung selama kurang lebih 14 hari.<sup>7,21</sup> Spektrum DIH pada TB bervariasi, mulai dari asimtomatik pada 2,3%–28%

kasus hingga gagal hati akut (<0,01 % kasus). Gejala yang ditemukan adalah *jaundice*, nyeri perut, mual, muntah, dan anoreksia.<sup>22</sup> Tingkat hepatotoksitas karena obat dibagi menjadi 4 berdasarkan kriteria WHO, yaitu sebagai berikut:<sup>7</sup>

- a. Derajat 1 (ringan): peningkatan SGPT < 2,5 kali batas atas normal (51–125 U/L)
- b. Derajat 2 (ringan): peningkatan SGPT 2,5 sampai 5 kali batas atas normal (126–250 U/L)
- c. Derajat 3 (sedang): peningkatan SGPT 5 sampai 10 kali batas atas normal (251–500 U/L)
- d. Derajat 4 (berat): peningkatan SGPT > 10 kali batas atas normal (>500 U/L)

Berdasarkan pedoman ATS, beberapa faktor risiko yang diketahui menjadi predisposisi untuk terjadinya DIH akibat OAT yaitu konsumsi etanol yang lama, hepatitis virus, penyakit hati sebelumnya, kehamilan atau 3 bulan post partum, konsumsi obat hepatotoksik, nilai baseline SGOT/SGPT/bilirubin yang abnormal, infeksi HIV, dan usia > 35 tahun.<sup>5,23</sup>

Jenis kelamin perempuan dipertimbangkan sebagai faktor predisposisi terjadinya toksisitas OAT, yang khususnya meningkat saat kehamilan. Penjelasan lainnya yaitu adanya peningkatan aktivitas sitokrom P450 3a pada perempuan dan variasi farmakokinetik meliputi pola asetilasi yang lebih lambat dan IMT yang lebih rendah.<sup>24,25</sup> Malnutrisi dan hipoalbumin dapat meningkatkan risiko DIH. Defisiensi glutation pada pasien malnutrisi menyebabkan berkurangnya kemampuan untuk eliminasi metabolit toksik sehingga lebih rentan dengan oksidatif stress penyebab hepatotoksik.<sup>23,24</sup> Faktor risiko DIH yang ditemukan pada kasus ini adalah jenis kelamin perempuan, malnutrisi, dan TB intraabdomen.

Penelitian Hoda dkk. menunjukkan bahwa insiden DIH pada TB ekstraparu lebih tinggi dari TB paru. Penjelasan mekanisme DIH pada TB ekstraparu yang lebih tinggi dari TB paru masih belum diketahui. Studi di India menunjukkan TB ekstraparu, khususnya TB intraabdominal, menjadi faktor prediktor independen terjadinya DIH karena OAT. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Singla dkk, bahwa insiden DIH lebih tinggi pada pasien dengan TB ekstraparu, khususnya TB intraabdominal. Hal ini diduga karena kelompok pasien ini kemungkinan memiliki keterlibatan hepatic subklinis yang dapat menjadi predisposisi DIH akibat OAT.<sup>24,26</sup>

Sebelum menyatakan bahwa OAT menyebabkan gangguan fungsi hati, perlu dipastikan adanya faktor penyebab lain. Apabila ditemukan bukti adanya pengaruh pemberian OAT pada fungsi hati, maka pemberian OAT harus dihentikan karena bersifat hepatotoksik.<sup>27,28</sup> Secara umum pasien TB dengan DIH dianjurkan untuk menghentikan semua OAT saat ditemukan peningkatan SGPT lebih dari 2 sampai 3 kali batas atas normal yang disertai dengan gejala klinis hepatitis, atau tanpa gejala hepatitis namun peningkatan SGPT lebih dari 5 kali batas atas normal.<sup>7</sup>

Pada kondisi pasien dengan sputum BTA positif, penghentian semua OAT akan memperberat kondisi pasien, sehingga direkomendasikan pemberian OAT nonhepatotoksik, yaitu golongan fluorokuinolon atau sikloserin dan etambutol. Regimen OAT untuk pasien TB dengan DIH dan pemberian OAT yang tidak bisa ditunda adalah sebagai berikut.<sup>7,27</sup>

1. Regimen dengan 2 OAT hepatotoksik
  - 9 bulan INH, rifampisin, dan etambutol (9 RHE)
  - 2 bulan INH, rifampisin, etambutol, dan streptomisin, dilanjutkan 6 bulan INH dan rifampisin (2 HRES/6 HR)
  - 6-9 bulan rifampisin, pirazinamide, dan etambutol (6-9 RZE)
2. Regimen dengan 1 OAT hepatotoksik
  - 2 bulan INH, etambutol, dan streptomisin, dilanjutkan 10 bulan INH dan etambutol (2HES/10HE)
3. Regimen tanpa OAT hepatotoksik
  - 18-24 bulan etambutol, fluorokuinolon, sikloserin dan kapreomisin atau aminoglikosida

Gangguan fungsi hati pertama kali harus diatasi agar pengobatan OAT dapat dimulai kembali. Apabila muncul kembali gejala gangguan fungsi hati dan adanya abnormal pada hasil pemeriksaan, maka pemberian OAT terakhir harus dihentikan. Setelah 3-7 hari INH, pengobatan dengan rifampisin dapat disarankan Kembali.<sup>7,27,28</sup> Pada kasus ini dilakukan desensitisasi rifampisin mulai dengan dosis 150 mg hari pertama, 300 mg hari kedua, dan 450 mg hari ketiga. Kemudian dilanjutkan desensitisasi INH dimulai dengan dosis 100 mg hari pertama, 200 mg hari kedua, dan 300 mg hari ketiga, dengan evaluasi fungsi hati dalam batas normal, sehingga pasien mendapatkan regimen rifampisin, INH, dan etambutol yang diberikan selama 9 bulan.

Diperlukan suatu pendekatan untuk deteksi dini *liver injury* pada kasus TB. Berdasarkan pedoman dari WHO, apabila ditemukan *baseline* enzim liver yang tinggi serta faktor risiko untuk terjadinya DIH pada pasien TB, maka pemeriksaan enzim liver harus dilakukan tiap 2 minggu sekali dalam 2-3 bulan awal pengobatan.<sup>7,23</sup>

## KESIMPULAN

Telah dilaporkan kasus penderita perempuan usia 35 tahun dengan DIH pada TB paru dan *multisite* TB ekstraparu. Manifestasi TB ekstraparu pada pasien ini meliputi limfadenitis TB, TB intraabdomen, dan pleuritis TB. Faktor risiko TB ekstraparu pada pasien ini adalah jenis kelamin perempuan dan malnutrisi. Setelah DIH membaik, dilakukan *reintroduce* OAT dengan regimen akhir adalah INH, rifampisin, dan etambutol yang diberikan selama 9 bulan. Selama evaluasi

didapatkan keluhan gastrointestinal berkurang, berat badan bertambah, hasil evaluasi sputum BTA hasil negatif, hasil USG abdomen evaluasi menunjukkan dalam batas normal, dan hasil foto toraks evaluasi tidak didapatkan efusi pleura kanan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lee J. Diagnosis and Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78:47–55.
2. Sanches I, Carvalho A, Duarte R. Who are the Patients with Extrapulmonary Tuberculosis? *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2015;21:90–3.
3. Palacios-vivar D, Torres-Cruz Y, Villasana M. Diagnosis of Extra-Pulmonary Tuberculosis: Systematic Analysis of Literature and Study of Seven Cases in the Cervicofacial Region. *Revista Odontologica Mexicana*. 2016;20(4):258–64.
4. Meena A, Daga M, Kar P. Reintroduction Regimens in Anti-Tubercular Therapy-Induced Hepatitis in Extrapulmonary Tuberculosis Patients – A Pilot Study. *Indian Journal of Medical Specialities*. 2017;8:13–6.
5. Latief M, Dar W, Sofi N, Dar I, Kasana B, Hussain M, et al. Novel Risk Factors and Early Detection of Anti Tubercular Treatment Induced Liver Injury—Looking beyond American Thoracic Society Guidelines. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2017;64:26–32.
6. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N, Gupta P. Prevalence of Adverse Drug Reaction with First-Line Drugs among Patients Treated for Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2015;3(1):S80–90.
7. WHO. Treatment of Extrapulmonary TB and TB in Special Situation. Geneva: World Health Organization; 2010. 95–111 p.
8. Webster A, Shandera W. The Extrapulmonary Dissemination of Tuberculosis: A Meta-Analysis. *International Journal of Mycobacteriology*. 2014;3:9–16.
9. Dave P, Patel P, Modi B, Patel P, Vadera B, Ghedia M, et al. Evaluation of Use of Line Probe Assay on Smear-Positive Direct Specimen from Extra-Pulmonary Tuberculosis Site. *The Indian Journal of Tuberculosis*. 2015;62:218–21.
10. Widianiti K, Kusmiati T, Rai I. Seorang Wanita Muda dengan Tuberkulosis Usus Menyerupai Apendiksitis Akut. *Jurnal Respirasi*. 2018 Jan;4(1):12–8.
11. Vagholkar K, Pawanarkar A, Vagholkar S, Iyengar M, Pathan S, Patel P. Isolated Tuberculous Inguinal Lymphadenopathy: A Diagnostic Challenge. *International Journal of Research of Medical Science*. 16;4(4):1251–3.
12. Gupta V, Bhake A. Clinical and Cytological Features in Diagnosis of Peripheral Tubercular Lymphadenitis – A Hospital-based Study from Central India. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2017;64:309–13.
13. Lazarus A, Thilagar B. Tuberculous Lymphadenitis. *Disease-a-Month*. 2017;53(1):10–5.
14. Maclean K, Becker A, Chang S, Harris A. Extrapulmonary Tuberculosis: Imaging Features beyond the Chest. *Extrapulmonary Tuberculosis: Imaging Features beyond the Chest Canadian Association of Radiologists Journal = Journal l'Association Canadienne des Radiologistes* 2013; 2013;64:319–24.
15. Barman B, Nongpiur A, Bora K, Synrem E, Phukan P, Sarma K. Clinical and Laboratory Presentation of Abdominal Tuberculosis in Shillong, Meghalaya:

- Experience from Northeast India. *Indian Journal of Medical Specialities*. 2017;8:134–8.
16. Marouane C, Smaoui S, Kammoun S, Slim L, Messadi-Akrou F. Evaluation of Molecular Detection of Extrapulmonary Tuberculosis and Resistance to Rifampicin with Genexpert® MTB/RIF. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2016;46:20–4.
  17. Gambhir S, Ravina M, Rangan K, Dixit M, Barai S, Bomanji J. Imaging in Extrapulmonary Tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;56:237–47.
  18. Pandey S, Congdon J, McInnes B, Pop A, Coulter C. Evaluation of the Genexpert MTB/RIF Assay on Extrapulmonary and Respiratory Samples Other than Sputum: A Low Burden Country Experience. *Pathology*. 2017;49:70–4.
  19. Light W. Update on Tuberculous Pleural Effusion. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2010;15:451–8.
  20. Jeon D. Tuberculous Pleurisy: An Update. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76:153–9.
  21. Cherian J, Lobo I, Sukhlecha A, Kshirsagar N, Nair B, Sawardekar L. Treatment Outcome of Extrapulmonary Tuberculosis under Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2017;64:104–8.
  22. Wondwossen A, Waqtola C, Gemeda A. Incidence of Antituberculosis-Drug-Induced Hepatotoxicity and Associated Risk Factors among Tuberculosis Patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A Cohort Study. *International Journal of Mycobacteriology*. 2016;5:14–20.
  23. Ramappa V, Aithal G. Hepatotoxicity Related to Anti-Tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2013;3:37–49.
  24. Singla R, Sharma S, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. Evaluation of Risk Factors for Antituberculosis Treatment Induced Hepatotoxicity. *The Indian Journal of Medical Research*. 2010;132:81–6.
  25. Makhoulouf H, Helmy A, Fawzy E, El-Attar M, Rashed H. A Prospective Study of Antituberculous Drug-Induced Hepatotoxicity in an Area Endemic for Liver Diseases. *Hepatology International*. 2008;2:353–60.
  26. Risk Factors and Pattern of Changes in Liver Enzymes among the Patients with Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatitis. *International Journal of Infection*. 2015;2(2):1–3.
  27. PDPI. *Tuberkulosis: Diagnosis dan Penatalaksanaan*. Jakarta: Universitas Indonesia Press; 2011.
  28. Gaude G, Chaudhury A, Hattiholi. Drug-Induced Hepatitis and the Risk Factors for Liver Injury in Pulmonary Tuberculosis Patients. *J Family Med Prim Care*. 2015;4:238–43.