

## **Penyakit Kulit Akibat Reaksi Simping Obat**



**KEMENTERIAN KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
2024**

# **PENYAKIT KULIT AKIBAT REAKSI SIMPANG OBAT**

Penerbit:

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

2024

# **PENYAKIT KULIT AKIBAT REAKSI SIMPANG OBAT**

## **Tim Penulis :**

dr. Holy Ametati, Sp.D.V.E., Subsp. D.T, FINSADV, FAADV  
dr. Buwono Puruhito, Sp.D.V.E., FINSADV, FAADV  
DR. dr. Radityastuti, Sp.DVE, FINSADV, FAADV  
DR. dr. Liza Afriliana, Sp.DVE, FINSADV  
dr. Noviana Sie

## **Editor :**

dr. Holy Ametati, Sp.D.V.E., Subsp. D.T, FINSADV, FAADV  
dr. Noviana Sie

Cetakan pertama April 2024  
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang  
No Hak Cipta : EC00202431272

Diterbitkan oleh :  
Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

Dikeluarkan oleh :  
RSUP Dr. Kariadi Semarang, Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan

## **Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI**

616.5

Ind Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal  
p Pelayanan Kesehatan

**Penyakit Kulit Akibat Reaksi Simbang Obat.—**  
Jakarta :Kementerian Kesehatan RI. 2024

ISBN 978-623-301-445-8 (PDF)

1. Judul I. SKIN DISEASES
- II. DRUG HYPERSENSITIVITY
- III. DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS
- IV. RSUP Dr. Kariadi Semarang

## **KATA PENGANTAR**

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah yang Mahakuasa atas berkah dan rahmat-Nya sehingga penyusunan buku Penyakit Kulit Akibat Reaksi Simping Obat dapat terselesaikan.

Buku ini disusun dengan tujuan untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai berbagai penyakit kulit yang dapat disebabkan oleh reaksi simping obat. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan buku ini.

Besar harapan kami agar buku ini dapat memberikan kontribusi positif bagi pengembangan ilmu kesehatan di bagian Dermatologi Venereologi dan Estetika Fakultas Kedokteran di seluruh Indonesia.

Kami menyadari bahwa buku ini masih belum sempurna. Kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang, ..... 2024

Penyusun

# DAFTAR ISI

|   |     |
|---|-----|
| KATA PENGANTAR.....   | iv  |
| DAFTAR ISI.....   | v   |
| DAFTAR SINGKATAN .....  | vii |
| DAFTAR TABEL.....   | x   |
| DAFTAR GAMBAR .....   | xii |
| BAB 1 PENDAHULUAN .....   | 1   |
| LATAR BELAKANG .....  | 1   |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....  | 4   |
| 1 DEFINISI REAKSI SIMPANG KULIT AKIBAT OBAT   | 4   |
| 2 PATOGENESIS .....   | 4   |
| 3 MANIFESTASI KLINIS.....   | 9   |
| 2.3.1. Urtikaria .....  | 9   |
| 2.3.2. Angioedema .....   | 14  |
| 2.3.3. Anafilaksis dan Reaksi Anafilaktoid .....  | 17  |
| 2.3.4. Erupsi Obat Eksantematosa .....  | 22  |
| 2.3.5. <i>Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)</i> .....           | 29  |
| 2.3.6. Erupsi Menyerupai Penyakit Serum .....   | 38  |
| 2.3.7. Vaskulitis .....   | 39  |
| 2.3.8. Erupsi Obat Neutrofilia.....   | 42  |
| 2.3.9. <i>Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE)</i> ..... | 54  |

|   |     |
|---|-----|
| 2.3.10. Erupsi Bulosa .....   | 55  |
| 2.3.11. Fotosensitifitas .....  | 69  |
| 2.3.12. Reaksi Sim pang Obat yang Melibatkan Rambut,<br>Mukosa dan Kuku ..... | 74  |
| 2.3.13. Reaksi Kulit Akibat Obat Lainnya.....                                 | 77  |
| 24 PENDEKATAN DIAGNOSIS.....  | 86  |
| 2.3.1. Uji Tusuk Kulit .....  | 91  |
| 2.3.2. Uji Tempel .....   | 96  |
| 2.3.3. Uji Serologi IgE .....   | 99  |
| 25 TATALAKSANA SECARA UMUM.....   | 100 |
| BAB 3 KESIMPULAN.....   | 103 |
| DAFTAR PUSTAKA .....  | 104 |

## DAFTAR SINGKATAN

|         |   |
|---------|---|
| ACE     | : <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>                              |
| ANA     | : <i>Antinuclear Antibody</i>                                       |
| ANCA    | : <i>Antineutrophil Cytoplasmic Antibody</i>                        |
| ASA     | : <i>Acetylsalicylic Acid</i>                                       |
| CMV     | : <i>Cytomegalovirus</i>  |
| CSVV    | : <i>Cutaneous Small Vessel Vasculitis</i>                          |
| DIDMOHS | : <i>Drug Induced Delayed Multi Organ Hypersensitivity Syndrome</i> |
| DIHS    | : <i>Drug Induced Hypersensitivity Syndrome</i>                     |
| DRESS   | : <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>      |
| EBV     | : <i>Epstein-Barr Virus</i>   |
| EM      | : <i>Eritema Multiforme</i>   |
| FDE     | : <i>Fixed Drug Eruption</i>  |
| G-CSF   | : <i>Granulocyte Colony Stimulating Factors</i>                     |
| GM-CSF  | : <i>Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factors</i>          |
| GVHD    | : <i>Graft Versus Host Disease</i>                                  |
| HHV-6   | : <i>Human Herpes Virus Tipe 6</i>                                  |
| HIV     | : <i>Human Immunodeficiency Virus</i>                               |
| HLA     | : <i>Human Leukocyte Antigen</i>                                    |

|               |   |
|---------------|---|
| HSV           | : <i>Herpes Simplex Virus /</i>   |
| ICDRG         | : <i>International Contact Dermatitis Research Group</i>                        |
| IFN- $\gamma$ | : <i>Interferon-<math>\gamma</math></i>   |
| Ig            | : <i>Imunoglobulin</i>  |
| IL            | : <i>Interleukin</i>  |
| IVIG          | : <i>Intravenous Immunoglobulin</i>   |
| J-SCAR        | : <i>Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions</i> |
| LABD          | : <i>Linear IgA Bullous Dermatitis</i>  |
| LE            | : <i>Lupus Eritematosus</i>   |
| MRI           | : <i>Magnetic Resonance Imaging</i>   |
| MHC           | : <i>Major Histocompatibility Complex</i>                                       |
| MTX           | : <i>Metotreksat</i>  |
| NET           | : <i>Nekrosis Epidermal Toksik</i>  |
| OAINS         | : <i>Obat Anti Inflamasi Non Steroid</i>  |
| PB            | : <i>Pemfigoid Bulosa</i>   |
| PCR           | : <i>Polymerase Chain Reaction</i>  |
| PEGA          | : <i>Pustulosis Eksantematosa Generalisata Akut</i>                             |
| PLEVA         | : <i>Pitiriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta</i>                          |
| RAST          | : <i>Radioallergosorbent Tests</i>  |
| RegisSCAR     | : <i>European Registry of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions</i>           |
| RSO           | : <i>Reaksi Simpan Obat</i>   |



|               |   |
|---------------|---|
| SCARs         | : <i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>                             |
| SCORTEN       | : <i>Score of Toxic Epidermal Necrosis</i>                              |
| SDRIFE        | : <i>Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema</i> |
| SSJ           | : <i>Sindrom Stevens Johnson</i>  |
| SSKI          | : <i>Saturated Solution of Potassium Iodide</i>                         |
| S4            | : <i>Staphylococcal Scalded Skin Syndrome</i>                           |
| Th            | : <i>T helper</i>   |
| TMP-SMX       | : <i>Trimetoprim – sulfametoksazol</i>                                  |
| TNF- $\alpha$ | : <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>                      |
| UVR           | : <i>Ultraviolet Radiation</i>  |

## DAFTAR TABEL

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Tabel 1.  | Mekanisme reaksi kulit dicetuskan obat.....   | 4  |
| Tabel 2.  | Alel HLA spesifik yang meningkatkan risiko<br>reaksi kulit karena obat .....  | 7  |
| Tabel 3.  | Klasifikasi urtikaria.....  | 11 |
| Tabel 4.  | Reaksi simpang terhadap media<br>radiokontras.....  | 12 |
| Tabel 5.  | Intervensi klinis yang direkomendasikan untuk<br>urtikaria dan angioedema.....  | 16 |
| Tabel 6.  | Sistem Penilaian <i>European Registry of Severe<br/>Cutaneous Adverse Drug Reactions</i><br>(RegisSCAR) untuk DRESS yang telah<br>divalidasi..... | 30 |
| Tabel 7.  | Kriteria Diagnostik <i>Japanese Research<br/>Committee on Severe Cutaneous Adverse Drug<br/>Reactions</i> (J-SCAR) untuk DIHS / DRESS.....        | 31 |
| Tabel 8.  | Penilaian dan Evaluasi Longitudinal Pasien<br>DRESS.....  | 34 |
| Tabel 9.  | Obat-obatan yang berhubungan dengan DRESS   | 36 |
| Tabel 10. | Pedoman konsensus <i>French Society of<br/>Dermatology</i> untuk tatalaksana DRESS/DIHS...  | 36 |
| Tabel 11. | Skor validasi PEGA dari kelompok penelitian   |    |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
|           | EuroSCAR.....   | 45 |
| Tabel 12. | Obat-obatan yang umumnya terkait<br>PEGA.....   | 47 |
| Tabel 13. | Kriteria klinis SDRIFE.....   | 54 |
| Tabel 14. | Obat penyebab alopesia.....   | 74 |
| Tabel 15. | Pendekatan logis untuk menentukan penyebab<br>erupsi obat.....                            | 86 |
| Tabel 16. | Karakteristik mayor erupsi yang disebabkan<br>obat.....                                   | 87 |
| Tabel 17. | Manfaat Uji Tempel Untuk Identifikasi Obat<br>Penyebab Pada Erupsi Kulit Karena Obat..... | 90 |

## DAFTAR GAMBAR

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Gambar 1.  | Urtikaria sekunder akibat penisilin.....   | 10 |
| Gambar 2.  | Angioedema.....  | 15 |
| Gambar 3.  | Erupsi obat eksantematosa.....   | 24 |
| Gambar 4.  | Pendekatan diagnosis banding reaksi obat eksantematosa.....                              | 27 |
| Gambar 5.  | Erupsi makulopapuler difus.....  | 33 |
| Gambar 6.  | Makula berwarna ungu yang tersebar, bercak, dan plak tipis dengan vesikel diatasnya..... | 40 |
| Gambar 7.  | Pustulosis Eksantematosa Generalisata Akut   | 44 |
| Gambar 8.  | Histopatologi PEGA.....  | 46 |
| Gambar 9.  | Yododerma. ....  | 51 |
| Gambar 10. | Hidradenitis ekrin neutrofilik.....  | 53 |
| Gambar 11. | Gambaran lesi kulit pasien SDRIFE.....   | 55 |
| Gambar 12. | <i>Fixed Drug Eruption</i> .....   | 57 |
| Gambar 13. | Karakteristik histologi FDE.....   | 59 |
| Gambar 14. | Kerusakan kulit pada SSJ/NET .....   | 65 |
| Gambar 15. | Reaksi fototoksik pada pasien yang mendapatkan MTX.....                                  | 70 |
| Gambar 16. | Erupsi obat fotolikenoid akibat  |    |

|            |   |    |
|------------|---|----|
|            | hidroklorotiazid.....   | 72 |
| Gambar 17. | Trombositopenia akibat heparin.....   | 79 |
| Gambar 18. | Gambaran lesi dermatitis granulomatosa<br>interstitial.....                       | 80 |
| Gambar 19. | Limfositoma kutis akibat obat.....  | 83 |
| Gambar 20. | Pola garis uji tusuk pada bagian fleksor /<br>volar lengan atas dan<br>bawah..... | 92 |
| Gambar 21. | Hasil positif dan negatif pada uji<br>tusuk.....                                  | 94 |
| Gambar 22. | Uji tempel .....  | 97 |

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **LATAR BELAKANG**

Definisi Reaksi Simping Obat (RSO) berdasarkan Organisasi Kesehatan Dunia adalah suatu respon terhadap obat, yang berbahaya dan tidak diinginkan, dan terjadi pada dosis yang secara normal digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis, atau terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis. Kulit merupakan salah satu lokasi tersering terjadinya Reaksi Simping Obat.<sup>1,2</sup>

Insidensi kematian akibat reaksi obat (sistemik dan kulit) pada pasien rawat inap adalah antara 0,1% sampai 0,3%.<sup>3</sup> Golongan obat antibiotik dan antikonvulsan aromatik merupakan penyebab tersering kasus erupsi kulit. Faktor risiko mengalami reaksi simping obat meliputi jenis kelamin perempuan, imunokompromais (misalnya individu terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) mempunyai risiko 10 hingga 50 kali lipat lebih besar mengalami erupsi eksantematosa terhadap sulfametoksazol), dermatomiositis (khusus untuk hidroksiklorokuin), dan *Human Leukocyte Antigen* (HLA) spesifik.<sup>1</sup>

Sekitar 2% dari seluruh kasus reaksi kulit akibat obat dianggap “serius” yang berdasarkan Organisasi Kesehatan Dunia definisinya adalah “jika menyebabkan kematian, memerlukan rawat inap atau perpanjangan masa rawat inap di rumah sakit, berakibat kecacatan / ketidakmampuan persisten atau berat, atau mengancam nyawa”. Nekrolisis Epidermal Toksik (NET) dan Reaksi Kulit dengan Eosinofilia dan Gejala Sistemik / *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS; yang juga disebut sebagai Sindrom Hipersensitivitas yang Dicituskan Obat *Drug Induced Hypersensitivity Syndrome* [DIHS]) adalah contoh dari “reaksi serius” tersebut.<sup>1,2</sup> Identifikasi segera Reaksi Simping Kulit Berat / *Severe Cutaneous Adverse Reactions* (SCARs) adalah tujuan penting yang diikuti oleh penghentian obat-obatan yang paling mungkin menyebabkan penyakit dan dengan demikian menurunkan morbiditas.<sup>1</sup>

Pemeriksaan secara spesifik terhadap pola klinis, patologis dan biologis penting dilakukan untuk memahami wujud kelainan kulit, sehingga pada akhirnya memungkinkan penggolongan tiap jenis reaksi simping kulit sebagai satu kesatuan dengan mekanisme yang jelas dan spesifik.

Penulisan buku ini berfokus pada reaksi simping kulit akibat obat yang diberikan secara sistemik. Reaksi Simping Obat pada kulit dapat menimbulkan tanda dan gejala yang ringan,

sedang hingga berat yang berisiko mengancam nyawa. Pemahaman terhadap patogenesis, obat-obatan penyebab, manifestasi klinis dan tatalaksana pada kasus RSO di bidang dermatologi penting untuk dipahami dan akan dibahas dalam makalah ini



## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. DEFINISI REAKSI SIMPANG KULIT AKIBAT OBAT**

Reaksi simpang kulit akibat obat (RSO), yang juga dikenal sebagai toksidermia, merupakan manifestasi kulit akibat dari pemberian obat sistemik.<sup>2</sup> Reaksi ini berkisar dari lesi kulit eritematosa ringan hingga reaksi yang jauh lebih berat seperti sindrom Lyell. Reaksi simpang kulit akibat obat mempunyai berbagai pola klinis tanpa gambaran spesifik yang menunjukkan hubungan dengan obat penyebab. Dalam hal ini penting untuk mencari agen penyebabnya.<sup>4</sup>

#### **2.2. PATOGENESIS**

Reaksi simpang kulit akibat obat diperantarai oleh mekanisme imunologis ataupun non-imunologis (Tabel 1).

**Tabel 1.** Mekanisme reaksi kulit dicetuskan obat.<sup>1</sup>

|  |  |
|--|--|
| <b>Mekanisme imunologis (tidak dapat diprediksi)</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Reaksi obat bergantung pada Imunoglobulin E (IgE) → Klasifikasi Gell-Coombs tipe I : urtikaria, angioedema, anafilaksis</li><li>• Reaksi yang dicetuskan obat sitotoksik → Klasifikasi Gell-Coombs tipe II : petekie sekunder akibat trombositopenia dicetuskan obat</li><li>• Reaksi obat bergantung kompleks imun → Klasifikasi Gell-Coombs tipe III : vaskulitis, penyakit serum, beberapa tipe urtikaria</li></ul> |
|--|--|

|   |                   |   |
|---|-------------------|---|
|   |                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaksi diperantarai sel, tipe lambat → Klasifikasi Gell-Coombs tipe IV : erupsi obat likenoid, eksantematosa, <i>fixed</i>, SSJ, NET. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tipe IVa → reaksi imun <i>T helper</i> 1 (Th1) : banyak monosit menyebabkan aktivasi sel T CD8<sup>+</sup> dan respons proinflamasi (<i>Tumor Necrosis Factor</i> [TNF], Interleukin 12 [IL-12])</li> <li>– Tipe IVb → reaksi imun Th2 : banyak eosinofil dan mengaktivasi IL-4, -5, -13 dan eotaksin, misalnya pada DRESS</li> <li>– Tipe IVc → reaksi sitotoksik melibatkan sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> dengan mengeluarkan perforin dan granzim B seperti pada SSJ/NET</li> <li>– Tipe IVd → reaksi imun sel T dan neutrofil, diperantarai melalui kemokin dan sitokin misalnya pada PEGA</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Mekanisme imunologis (terkadang diprediksi)</b>                              | <b>non dapat</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overdosis</li> <li>• Efek samping farmakologis</li> </ul>  |
| <b>Idiosinkrasi dengan mekanisme imunologis memungkinkan (tidak diprediksi)</b> | <b>yang dapat</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksisitas berkumulatif</li> <li>• Toksisitas terlambat</li> <li>• Interaksi antar obat</li> <li>• Perubahan metabolisme</li> <li>• Eksaserbasi penyakit</li> <li>• DRESS</li> <li>• SSJ / NET</li> <li>• Reaksi obat pada kondisi terinfeksi HIV</li> <li>• Lupus eritematosus dicetuskan obat</li> </ul>   |

Dahulu, obat-obatan atau metabolitnya bertindak sebagai haptan, merangsang mediasi sel tertentu atau respon humoral. Saat ini,

beberapa reaksi dapat diprediksi mengingat keterkaitan dengan dosis dan/atau sifat farmakologis obat tersebut. Namun, patofisiologi yang bertanggung jawab mungkin sulit diidentifikasi hanya berdasarkan gambaran klinis karena kulit merespons beraneka luas stimulus dengan pola reaksi morfologis yang terbatas. Hal ini dapat menjelaskan, alasan mekanisme yang mendasari banyak erupsi obat pada kulit masih belum diketahui.<sup>1,3,5</sup>

#### A. Reaksi Obat Diperantarai Imunologis<sup>1,5-8</sup>

Beberapa mekanisme imunologi telah diusulkan untuk menjelaskan SCARs, yaitu:

1. Konsep hapten/pro-hapten : obat atau metabolitnya berikatan secara kovalen dengan peptida endogen dan hapten yang dihasilkan dikenali oleh *Major Histocompatibility Complex* (MHC) yang sangat terbatas
2. Reaksi farmakoimun (“konsep p-i”) : obat menginduksi pembentukan kompleks HLA - obat yang dapat secara langsung mengaktifkan respon imun sel T tanpa memerlukan ligan peptida spesifik
3. Interaksi langsung antara HLA dan obat – obat tertentu seperti karbamazepin, abakavir dan sulfametoksazol mengikat secara non-kovalen dalam alur peptida HLA spesifik dan memodifikasi ikatan antigen, sehingga

mengubah repertoar peptida endogen

Alel HLA tertentu diketahui sebagai faktor risiko genetik penting dari SCARs, terutama SSJ/NET dan DRESS (Tabel 2).

**Tabel 2.** Alel HLA spesifik yang meningkatkan risiko reaksi kulit karena obat. Beberapa alel HLA juga meningkatkan risiko cedera hepar. Risiko yang cenderung tertinggi dicetak tebal.<sup>1,6,8</sup>

| Obat                                    | Populasi berisiko tinggi  | Alel HLA                           | Tipe reaksi obat                        |
|---|---|------------------------------------|---|
| Abakavir                                |   | <b>B*5701</b>                      | DRESS                                   |
| Alopurinol                              | China Han ><br>Eropa<br>Taiwan ><br>Eropa                       | <b>B*5801</b><br><br><b>B*5801</b> | SSJ/NET<br><br>DRESS                    |
| Karbamazepin                            | China Han dan Asia lainnya<br>Eropa Utara, Jepang, China, Korea | <b>B*1502</b><br><br>A*3101        | SSJ/NET<br><br>Reaksi hipersensitivitas |
| Dapson                                  | China   | B*1301                             | DRESS                                   |
| Feprazon                                | Skandinavia   | B22                                | FDE                                     |
| Lamotrigin                              | Taiwan  | B*1502                             | SSJ/NET                                 |
| Nevirapin                               | Perancis  | DRB1*01:01                         | DRESS                                   |
| Fenitoin                                | Asia Tenggara   | B*1502                             | SSJ/NET                                 |
| Trimetoprim – sulfametoksazol (TMP-SMX) | Turki   | B55                                | FDE                                     |

## B. Mekanisme Non Imunologis<sup>1,3,5</sup>

- Overdosis

Manifestasi klinis overdosis obat dapat diprediksi dan menggambarkan kerja farmakologis obat yang berlebihan. Hal ini dapat terjadi sebagai akibat kesalahan persepsian, kelebihan yang disengaja oleh pasien, atau perubahan penyerapan, metabolisme

atau ekskresi.

- Efek samping farmakologis

Reaksi ini meliputi efek tidak diharapkan atau beracun yang tidak dapat dipisahkan dari kerja farmakologis obat yang diharapkan, misalnya alopesia dan mukositis akibat agen kemoterapi.

- Toksisitas berkumulatif

Paparan jangka panjang terhadap obat ataupun metabolitnya dapat berakibat toksisitas berkumulatif, misalnya metotreksat (MTX) dapat menyebabkan fibrosis hepar, akumulasi minosiklin atau amiodaron pada kulit dapat menyebabkan perubahan warna kulit.

- Toksisitas terlambat

Hal ini berhubungan dengan efek toksik dan bergantung dosis obat, yang terjadi berbulan-bulan hingga bertahun-tahun setelah penghentian pengobatan, misalnya karsinoma sel skuamosa dan keratosis palmoplantar setelah paparan arsenik dan leukemia akut akibat agen alkilasi.

- Interaksi antar obat

Interaksi antara dua atau lebih obat yang diberikan secara bersamaan dapat terjadi melalui beberapa tahap berbeda: (1) interaksi obat di usus; (2) perpindahan dari protein pengikat atau lokasi reseptor; (3) stimulasi atau inhibisi enzim; dan (4) perubahan ekskresi obat. Contohnya masing-masing meliputi interaksi antara tetrasiklin dan kalsium, metotreksat dan

sulfonamid, siklosporin dan azol, serta metotreksat dan probenesid.

- Perubahan metabolisme

Obat-obatan dapat mencetuskan perubahan kulit melalui efeknya pada status metabolik dan nutrisi pasien. Bexaroten dapat mencetuskan hipertrigliseridemia berat dan erupsi xantoma. Isoniazid dapat berkaitan dengan perubahan menyerupai pelagra.

- Eksaserbasi penyakit

Beragam obat-obatan dapat memperburuk penyakit dermatologi yang sudah ada sebelumnya, seperti androgen pada pasien akne vulgaris atau litium dan interferon pada pasien psoriasis.<sup>1</sup>

### C. Idiosinkrasi dengan Mekanisme Imunologis yang Memungkinkan

Patofisiologi reaksi kulit yang dicetuskan obat seperti erupsi obat eksantematosa, DRESS, PEGA, NET juga peningkatan kerentanan pada pasien terinfeksi HIV, dapat dijelaskan sebagian oleh karena interaksi antara mekanisme imun dan kecenderungan genetik.<sup>1</sup>

## **2.3. MANIFESTASI KLINIS**

### **2.3.1. Urtikaria**

Urtikaria muncul sebagai papul dan plak eritematosa serta edema yang bersifat sementara, seringkali gatal, dapat timbul di area tubuh manapun, termasuk telapak tangan, telapak kaki, dan

kulit kepala. Lesi dapat bervariasi secara signifikan dalam ukuran dan jumlah dan mungkin memiliki konfigurasi seperti gambar (Gambar 1).<sup>1,3,9</sup>



**Gambar 1.** Urtikaria sekunder akibat penisilin. Beberapa lesi mempunyai suatu pola gambar.<sup>1</sup>

Urtikaria diklasifikasikan berdasarkan pada durasi dan etiologi, meskipun lebih dari 2 tipe urtikaria dapat terjadi bersamaan pada 1 pasien (Tabel 3).<sup>10</sup>

**Tabel 3.** Klasifikasi urtikaria<sup>10</sup>

| Tipe                                   | Gambaran klinis atau jenisnya  |
|--|--|
| Urtikaria akut                         | Bentol atau angioedema yang terjadi tiba-tiba selama < 6 minggu.   |
| Urtikaria kronik                       |  |
| Urtikaria kronis spontan               | Bentol gatal yang terjadi tiba-tiba, angioedema atau keduanya selama $\geq 6$ minggu akibat penyebab yang diketahui (contohnya autoreaktivitas yaitu terdapat autoantibodi yang dilepaskan histamin, disebut juga urtikaria fakta) atau yang tidak diketahui |
| Urtikaria kronis yang dapat dicetuskan |  |
| Urtikaria fisik                        | Dermografisme simptomatik / urtikaria dermatografik<br>Urtikaria dingin / kontak dingin<br>Urtikaria tekanan tertunda<br>Urtikaria matahari<br>Urtikaria panas / kontak panas<br>Angioedema getaran  |
| Lainnya                                | Urtikaria kolinerjik<br>Urtikaria kontak<br>Urtikaria aquagenik  |

Sel efektor primer adalah sel mast kulit yang melepaskan histamin dan mediator inflamasi lainnya. Obat-obatan dianggap bertanggung jawab atas <10% kasus urtikaria, tapi lebih sering dikaitkan dengan urtikaria akut dibandingkan urtikaria kronis. Oleh karena itu, pasien dengan urtikaria kronis harus menghindari asam asetilsalisilat / *Acetylsalicylic Acid* (ASA; aspirin), serta OAINS lainnya, karena dapat menyebabkan eksaserbasi.<sup>1,3,9</sup>

Pada urtikaria yang diperantarai IgE, lesi biasanya muncul dalam beberapa menit hingga kurang dari satu jam setelah pemberian obat, terutama bila telah terjadi sensitisasi sebelumnya. Pemeriksaan imunologi, seperti tes penyerapan radioalergi / *Radioallergosorbent Tests* (RAST) yang mendeteksi antibodi



spesifik IgE, dan tes kulit (tes tusuk) terbukti berguna dalam memastikan diagnosis. Namun, jumlah obat yang tersedia untuk pemeriksaan terbatas secara komersial, terutama terdiri dari penisilin, aminopenisilin, sefalosporin, dan insulin. Tes tusuk harus dilakukan di bawah pengawasan medis yang tepat karena risiko reaksi anafilaksis. Perlu diketahui juga bahwa dalam beberapa penelitian, hanya 10-20% pasien yang melaporkan riwayat alergi penisilin benar-benar alergi ketika diperiksa melalui tes kulit.<sup>1,3,9</sup>

Obat yang paling sering menimbulkan urtikaria berbasis imunologi adalah antibiotik, terutama penisilin dan sefalosporin, yang lebih jarang, sulfonamid dan minosiklin. Seiring dengan meningkatnya penggunaan antibodi monoklonal untuk penyakit keganasan dan peradangan, maka kasus urtikaria (termasuk vaskulitis) juga akan meningkat karena protein eksogen ini.

Mayoritas reaksi urtikaria terhadap media radiokontras juga bersifat non-imunologis (Tabel 4), seperti kebanyakan (tidak semua) reaksi terhadap OAINS (misalnya ibuprofen, naproksen).<sup>1,3,9</sup>

**Tabel 4.** Reaksi simpang terhadap media radiokontras<sup>1</sup>

| <b>Mengandung Yodium</b>   |  |
|--|--|
| Segera (< 1 jam)   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urtikaria (biasanya non-imunologis), angioedema</li> <li>• Reaksi anafilaktoid</li> </ul> |  |
| Terlambat (1 jam sampai 1 minggu)  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupsi morbiliformis</li> </ul>   |  |

- 
- PEGA
  - SDRIFE
  - Yodiumdermis (> 1 minggu)
- 

#### **Gadolinium**

---

- Urtikaria, eritema (jarang)
  - Reaksi anafilaktoid, anafilaksis (jarang)
  - Fibrosis nefrogenik sistemik (pada kondisi insufisiensi ginjal)
- 

Reaksi alergi terhadap lateks pada sarung tangan atau alat kesehatan dapat menyebabkan urtikaria lokal atau umum, terutama jika terjadi kontak langsung dengan permukaan mukosa.

Diagnosis banding meliputi penyakit vaskulitis urtikaria dan penyakit serum yang diperantarai kompleks imun.<sup>1,3,9</sup> Pengobatan pasien dengan urtikaria ringan sampai sedang diberikan antihistamin oral yaitu feksofenadin, loratadin, setirizin, levosetirizin, ebastin, mizolastin yang sering digunakan untuk mengatasi serangan. Urtikaria serangan berat memerlukan antihistamin parenteral secara intramuskuler atau intravena. Kortikosteroid sistemik mungkin dibutuhkan jika ada bukti yang menunjukkan keterlibatan sistemik misalnya dispnea, hipotensi, syok, vaskulitis urtikaria, atau reaksi menyerupai penyakit serum. Adrenalin yang merupakan antagonis fisiologis dari histamin, dapat diberikan secara subkutan sangat efektif jika hipersensitivitas yang diperantarai IgE dicurigai atau adanya pelepasan sel mast akibat obat seperti anestesia, kodein atau media radiokontras.<sup>11</sup>

### 2.3.2. Angioedema

Angioedema adalah edema sementara pada jaringan dermis bagian dalam, subkutan, dan submucosa. 50% kasus berhubungan dengan urtikaria dan dapat dipersulit oleh anafilaksis yang mengancam jiwa. Angioedema terjadi pada 1 hingga 2 per 1000 pengguna baru penghambat enzim pengubah angiotensin / *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan disebabkan oleh akumulasi bradikinin. Kasus angioedema yang paling parah mungkin dimulai dalam beberapa menit setelah pemberian obat. Pada kasus angioedema yang disebabkan oleh penghambat ACE, lesi dapat muncul dari 1 hari hingga beberapa tahun setelah memulai penggunaan obat; sebagian besar muncul dalam tahun pertama. Orang Afrika-Amerika dan perempuan mempunyai peningkatan risiko mengalami angioedema yang disebabkan oleh penghambat ACE.<sup>1,3,9</sup>

Gambaran klinis yang paling umum adalah pembengkakan subkutan akut, asimetris, pucat atau merah muda yang melibatkan wajah. Keterlibatan orofaring, laring, dan epiglotis dapat menyebabkan gangguan menelan dan mendengkur. Kadang, pada angioedema akibat obat, terjadi edema pada dinding usus disertai nyeri perut, mual, muntah, dan diare (Gambar 2).<sup>1,3,9</sup>



**Gambar 2.** Angioedema. Pembengkakan lebih dalam daripada urtika dan dapat timbul di permukaan mukosa. Perhatikan pembengkakan pada area bibir dan periorbita dan berkurangnya eritema.<sup>1</sup>

Obat utama yang menyebabkan angioedema, selain penisilin dan penghambat ACE, yaitu OAINS, media kontras radiografis, dan yang terbaru, antibodi monoklonal. Meskipun antagonis reseptor angiotensin II tidak meningkatkan kadar bradikinin, obat ini juga berhubungan dengan angioedema, tapi lebih jarang. Penting untuk dicatat bahwa angioedema yang disebabkan oleh obat mungkin sebenarnya merupakan penyingkapan penyebab lain dari

angioedema, misalnya defisiensi penghambat C1 yang didapat karena gangguan autoimun atau limfoproliferatif.<sup>1,3,9</sup> Ringkasan protokol penatalaksanaan yang telah diadaptasi dari pedoman Inggris untuk urtikaria, angioedema dan anafilaksis akibat obat ditampilkan pada tabel 5.

**Tabel 5.** Intervensi klinis yang direkomendasikan untuk urtikaria dan angioedema.<sup>11</sup>

- 
- Menghentikan obat penyebab
  - Urtikaria ringan hingga sedang / angioedema regional
    - Berikan salah satu antihistamin oral berikut : feksofenadin 120 mg/ 180 mg, loratadin 10 mg, setirizin 10 mg, levosetirizin 5 mg, ebastin 10 mg. Pilihan lainnya yaitu hidroksizin 10/ 25 mg, prometazin 10/ 25 mg, feniramin maleat 25 mg, klorfeniramin maleat, deksklorfeniramin maleat 2 mg.
    - Steroid oral dapat jarang diperlukan apabila tidak ada respon terhadap obat diatas (prednisolon 5 mg/ 10 mg, metilprednisolon 4 mg/ 8 mg, deflazakort 6 mg / 12 mg adalah pilihannya).
  - Urtikaria berat / angioedema generalisata / urtikaria vaskulitis / reaksi menyerupai penyakit serum
    1. Antihistamin
      - Feniramin maleat 25 mg, prometazin 25 mg, hidroksizin hidroklorida 25 mg
    2. Adrenalin parenteral
      - Indikasi : diberikan jika akibat sensitivitas yang diperantarai IgE atau pelepasan mediator sel mast.
      - Dosis : 0,5 cc secara subkutan dan perlahan selama 3-5 menit.
      - Lebih disukai diinjeksi dengan spuit jarum insulin 26G untuk mendapatkan kontrol yang lebih baik selama mendorong obat.
      - Mungkin diperlukan pengulangan dosis.
    3. Steroid oral atau parenteral
      - Hidrokortison 100 mg intravena
      - Betametason / deksametason 1 ml (4 mg)
  - Jika kondisi pasien berkembang dari urtikaria / angioedema generalisata menjadi anafilaksis / tampak *de novo* sebagai anafilaksis (mengorok, bersin, distress pernapasan atau tanda klinis dari syok)
    1. Posisikan : ujung kaki elevasi dan posisi supinasi jika hipotensi.  
Duduk tegak jika kesulitan bernafas.
-

- 
2. Pantau tekanan darah dan respirasi.
  3. Cek jalur nafas, pernapasan, dan sirkulasi
  4. Inisiasi oksigen aliran tinggi (10 - 15 L / menit)
  5. Adrenalin : epinefrin subkutan larutan 1 dalam 1000, 0,5 ml. Ulangi setiap 5 menit jika tidak ada perbaikan klinis.
  6. Antihistamin :
    - Klorfeniramin 10 – 20 mg.
    - Prometazin / feniramin 25 mg 0,5 – 1 ml intramuskuler atau intravena pelan.
  7. Kortikosteroid
    - Untuk semua reaksi berat atau rekuren dan pasien dengan asma
    - Hidrokortison 100 – 500 mg intramuskuler atau intravena pelan.
  8. Cairan intravena : jika syok tidak merespon terhadap pengobatan dapat diberikan 1-2 ml cairan intravena. Infus cepat atau satu dosis pengulangan mungkin diperlukan.
- Peringatan
    1. Pasien harus diperingatkan akan kemungkinan relaps dini dan tetap diobservasi selama 8 sampai 24 jam, terutama jika pasien mempunyai asma, riwayat respon bifasik atau kemungkinan penyerapan obat masih berlanjut.
    2. Inhalasi agonis  $\beta_2$  misalnya albuterol (salbutamol) mungkin diperlukan sebagai terapi *adjuvant* jika ada bronkospasme berat dan tidak merespon secara cepat terhadap pengobatan lainnya.
    3. Jika syok berat dinilai dapat mengancam nyawa segera berikan resusitasi kardiopulmoner / *advanced life support* jika diperlukan.
    4. Epinefrin intravena pelan larutan 1 : 10.000. Terapi ini berbahaya dan hanya direkomendasikan untuk praktisi berpengalaman yang dapat akses intravena tanpa tundaan. Perhatikan perbedaan kekuatan epinefrin yang diperlukan untuk pemakaian intravena.
    5. Kristaloid mungkin lebih aman digunakan dibandingkan koloid.
    6. Beta bloker dapat meningkatkan keparahan reaksi anafilaksis dan antagonisasi respon terhadap epinefrin.
- 

### 2.3.3. Anafilaksis dan Reaksi Anafilaktoid

Anafilaksis terdiri dari reaksi akut yang mengancam jiwa yang terjadi dalam beberapa menit setelah pemberian obat, biasanya parenteral. Hal ini terjadi pada sekitar 1 per 5000 paparan terhadap penisilin dan gabungan tanda-tanda kulit (urtikaria

dan/atau angioedema) dengan manifestasi sistemik seperti hipotensi dan takikardia. Terkadang, terjadi hipotensi tanpa adanya lesi kulit. Pada kasus yang parah, pasien menjadi tidak sadarkan diri akibat syok kardiovaskular dan mungkin meninggal.

Obat yang paling sering dicurigai adalah antibiotik, khususnya penisilin/aminopenisilin, juga sefalosporin dan kuinolon, penyebab tambahannya adalah pelemas otot (misalnya suksametonium), asetaminofen, dan media kontras berbasis gadolinium. Anafilaksis juga dapat terlihat setelah paparan lateks sedangkan reaksi anafilaktoid biasanya terlihat pada OAINS dan media radiokontras. Anafilaksis setelah suntikan pada kulit (misalnya anestesi lokal) atau penggunaan obat topikal (misalnya basitrasin, klorheksidine) jarang terjadi.<sup>1,3,9</sup>

Anafilaksis adalah penyakit akut yang mengancam nyawa. Jika terjadi di rumah sakit, resusitasi kardipulmoner tetap tersedia. Jika terjadi di rumah, pasien harus segera dipindahkan ke unit perawatan intensif dengan ambulans yang dilengkapi dengan tabung oksigen, peralatan penyelamat nyawa lainnya, dan petugas kesehatan terlatih. Manifestasi klinis dan kemungkinan yang terjadi tidak menentu dan memberikan sedikit waktu bagi dokter untuk mengambil keputusan. Kegagalan dalam pengobatan kasus anafilaksis kebanyakan disebabkan oleh keterlambatan pengenalan kondisi dan penundaan dalam memulai terapi

spesifik.<sup>12</sup>

Saat dirawat dirumah sakit, tindakan suportif berikut harus diterapkan segera, yaitu posisikan terlentang dengan elevasi anggota gerak bawah (kecuali saat muntah), menjaga jalur nafas dan inhalasi oksigen, rehidrasi cairan dengan pemasangan jalur intravena (dengan jarum berlubang besar) dan kateter urin, trakeostomi jika ada stridor, menimbang berat badan untuk pemberian obat selanjutnya.<sup>12</sup>

Adrenalin adalah obat pilihan untuk tatalaksana anafilaksis sebagai antagonis fisiologis histamin dan tidak ada kontraindikasi absolut untuk pemakaiannya pada kondisi klinis ini. Cara pemberiannya sebagai berikut :<sup>12</sup>

- Berikan segera injeksi larutan adrenalin 1:1.000, (0,01 mg/kg) maksimal 0,5 - 1 ml, intramuskuler pada area pertengahan anterolateral paha (karena permukaan area ini lebih besar dan memastikan penyerapan yang lebih cepat). Dosis dapat diulangi setiap 5 – 20 menit, jika diperlukan.
- Cairan intravena (NaCl 0,9% / dektrosa / koloid), terutama pada pasien dengan hipotensi persisten meski dengan pemberian adrenalin.
- Jika adrenalin intramuskuler dan penggantian cairan intravena gagal untuk memperbaiki hipotensi, infus dopamine (2 – 20 µg/kg/menit) dapat dimulai dan diberikan berdasarkan pada



kebutuhan individual pasien.

- Pasien dengan terapi beta bloker sebelumnya mengalami hipotensi refrakter dan membutuhkan cairan yang tinggi. Pasien ini dapat mulai diberikan glucagon intravena (1 – 5 mg dosis awal, diikuti infus dengan laju 5 – 15 µg/menit berdasarkan pada respon pasien). Adrenalin mempunyai beragam efek pada anafilaksis, yaitu meningkatkan tekanan darah dengan vasokonstriksi dan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer (efek reseptor  $\alpha$ -1), efek inotropik pada miokardium dan meningkatkan denyut jantung (efek reseptor  $\beta$ -1), meningkatkan bronkodilasi dan menurunkan pelepasan mediator inflamasi (efek reseptor  $\beta$ -2). Beberapa situasi yang mungkin menyebabkan adrenalin tidak efektif pada anafilaksis yaitu dosis pertama yang terlambat, dosis tidak mencukupi, pemberian subkutan, dan pasien dalam posisi tegak (sindrom vena kava kosong).
- Jika ada bronkospasme berikan injeksi aminofilin 250 mg intravena selama 5 menit, dilanjutkan setelahnya 250 mg dengan infus intravena pelan (selama 6 jam) dicampur dalam 500 ml NaCl 0,9%. Terbutalin / salbutamol dapat digunakan sebagai alternatif.
- Jika ada urtikaria / angioedema / pruritus intens, berikan injeksi klorfeniramin maleat (10 – 20 mg) intravena atau

hidroksizin 25 – 50 mg intramuskuler, dapat diulangi tiap 6 jam. Kombinasi antihistamin H<sub>1</sub> dan H<sub>2</sub> juga dapat diberikan.

- Peran kortikosteroid dalam penatalaksanaan anafilaksis kontroversial karena onset kerjanya yang lebih lambat. Obat ini mungkin berguna dalam kasus yang berkepanjangan dan mencegah reaksi bifasik. Dosis berikut dapat digunakan: injeksi hidrokortison 250 mg secara intravena segera, setelahnya 100 mg setiap 6 jam. Jika pasien sudah stabil, diberikan prednisolon oral 40 mg/hari selama 3 hari.

Reaksi anafilaktoid dapat disebabkan oleh hampir semua obat yang menyebabkan anafilaksis. Obat pilihan untuk anafilaksis yaitu adrenalin, juga dapat menyebabkan reaksi anafilaktoid berat akibat kandungan metabisulfitnya yang digunakan sebagai pengawet.<sup>12</sup>

Pada reaksi anafilaktoid, vasodilatasi terjadi akibat pelepasan sejumlah besar histamin, bradikinin, dan/atau leukotrien. Asam asetilsalisilat adalah contoh klasik dari obat yang menginduksi reaksi anafilaktoid yang terjadi dengan menghambat siklooksigenase dan akumulasi leukotrien.<sup>1,3,9</sup>

Reaksi anafilatoid akibat obat secara klinis tidak dapat dibedakan dari anafilaksis dan pengobatannya juga tidak berbeda. Reaksi anafilaktoid meyerupai anafilaksis yang tidak dapat diprediksi akibatnya, memiliki keparahan yang bervariasi dan

sering mematikan. Selama episode akut, tidak ada gunanya mencoba membedakan diagnosis dan pengobatan dari kedua kondisi tersebut. Setelah pasien sudah tenang, penting untuk meninjau kasus tersebut untuk memahami patomekanisme yang mendasarinya, sehingga strategi pengurangan risiko di masa depan dapat dilakukan.<sup>12</sup>

#### **2.3.4. Erupsi Obat Eksantematosa**

Erupsi obat eksantematosa atau yang dikenal juga sebagai erupsi obat morbilliformis / erupsi obat makulopapuler / erupsi obat urtikaria adalah reaksi simpang obat yang paling sering terjadi pada kulit.

Patomekanisme utama yang mendasari kemungkinan besar bersifat imunologis, kompleks, dan diperantarai sel. Beberapa mekanisme telah dijelaskan sebelumnya, yaitu obat atau hapten peptida obat yang dipresentasikan oleh sel dendritik ke limfosit T dapat berikatan secara kovalen atau nonkovalen dengan molekul MHC. Sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> yang mengeluarkan perforin dan granzim dengan kuat selanjutnya ditarik dan aktivitas sitotoksiknya menyebabkan kematian keratinosit.<sup>13-15</sup>

Sebagian besar golongan obat dapat menyebabkan erupsi eksantematosa pada 1% pasien yang diobati. Obat-obatan yang berisiko lebih tinggi (>3% pasien yang diobati mengalami erupsi) yaitu aminopenisilin, alopurinol, sulfonamid, sefalosporin, dan

antikonvulsan aromatik. Infeksi virus tertentu juga diketahui meningkatkan kejadian reaksi obat. Tergantung pada rantainya, frekuensi erupsi eksantematosa yang disebabkan aminopenisilin pada pasien dengan infeksi mononukleosis berkisar antara 33% hingga 100%. Salah satu teorinya adalah bahwa metabolit reaktif obat mengganggu keseimbangan antara respon imun sitotoksik dan regulasi, yang menyebabkan reaksi sitotoksik menargetkan keratinosit terinfeksi virus.

Erupsi morbilliformis biasanya dimulai 7 sampai 14 hari setelah permulaan pemberian obat, tapi pada kasus uji provokasi muncul lebih awal. Makula eritematosa, papula dan/atau lesi urtikaria yang terdistribusi secara simetris awalnya muncul pada batang tubuh dan ekstremitas atas; yang seiring waktu menyatu. Erupsi biasanya lebih polimorfik daripada eksantema virus. Lesi pada bagian distal ekstremitas bawah menjadi petekie atau purpura karena ketergantungan obat. Selaput lendir biasanya tidak terkena, tapi pruritus dan demam ringan sering muncul. Dapat juga ada plak anular atau lesi “target” atipikal, yang menyebabkan kesalahan diagnosis Eritema Multiformis (EM) (Gambar 3A-C).<sup>13-15</sup>





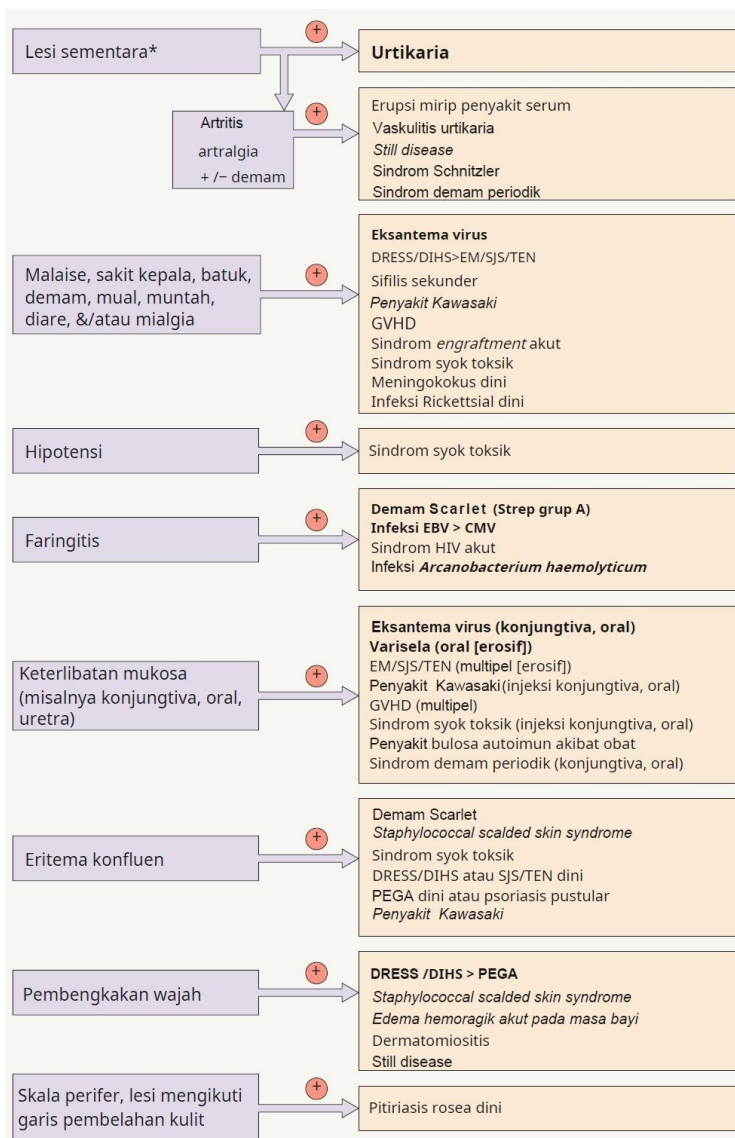
**Gambar 3.** Erupsi obat eksantematosa. **A.** Lesi papul eritema dan urtikaria yang menyatu pada bagian tengah punggung disebabkan amoksisilin. **B.** Lesi pada bagian distal ekstremitas bawah menjadi petekie atau purpura karena ketergantungan obat. **C.** Lesi anular dan papul merah muda pada dahi karena fenobarbital <sup>1,16</sup>

Setelah obat penyebab dihentikan, erupsi secara bertahap akan hilang dalam satu hingga dua minggu, tanpa komplikasi dan/atau gejala sisa. Namun, selama 1 hingga 3 hari segera setelah penghentian pengobatan, peningkatan luas dan intensitas masih dapat diamati.

Tanda dan gejala yang menunjukkan kemungkinan erupsi akibat obat yang lebih parah meliputi edema pada wajah, pustul, vesikel, lesi berwarna kehitaman atau nyeri, kerapuhan kulit, keterlibatan membran mukosa, dan eosinofilia darah tepi yang nyata. Secara histopatologis, temuan nonspesifik yang biasanya terlihat yaitu infiltrasi superfisial ringan limfositik perivaskular dan interstisial yang mungkin mengandung eosinofil (hingga 70%

kasus) selain perubahan antar struktur.<sup>3,17</sup>

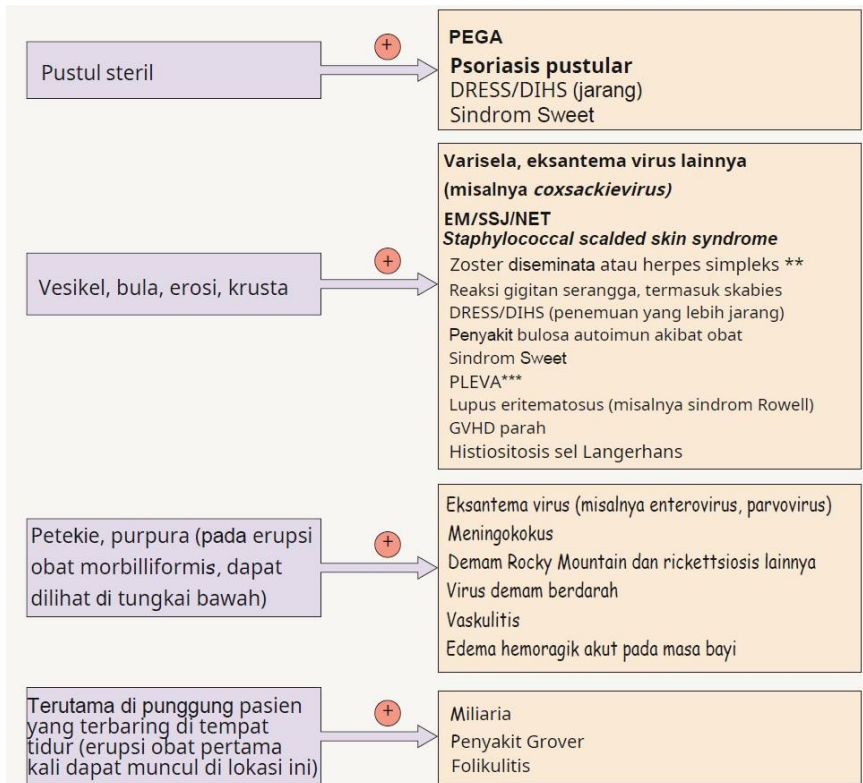
Diagnosis banding mayor erupsi obat morbilliformis adalah eksantema virus (misalnya *Epstein-Barr Virus* [EBV], enterovirus, adenovirus, infeksi HIV dini, *Human Herpes Virus* tipe 6 [HHV-6]. Eosinofilia darah tepi dan gambaran polimorfik menunjukkan erupsi obat, dan jika tidak ada bukti pasti, erupsi obat lebih sering terjadi pada orang dewasa, sedangkan eksantema virus lebih sering terjadi pada anak-anak. Sindrom syok toksik, demam Scarlet, *Graft Versus Host Disease* (GVHD) akut, penyakit Kawasaki, dan SCAR harus disingkirkan berdasarkan gambaran klinis terkait (Gambar 4A dan B).<sup>13-15</sup>



★ Lesi individual berlangsung < 24 jam, dapat didokumentasikan dengan menguraikannya menggunakan tinta; kecuali vaskulitis urtikaria dan, *terkadang*, sindrom Schnitzler atau demam periodik

A





\*\* Inang dengan imunokompromais

\*\*\* PLEVA = *Pitiriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta*

**B**

**Gambar 4 A dan B.** Pendekatan diagnosis banding reaksi obat eksantematosa. Dengan beberapa pengecualian (misalnya, pitiriasis rosea, penyakit bulosa autoimun akibat obat), pasien dengan kelainan ini mungkin mengalami demam. Penyakit Kawasaki, demam Scarlet, infeksi *Arcanobacterium haemolyticum*, *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (S4) dan Edema hemoragik akut muncul terutama pada anak-anak. Sindrom syok toksik dapat akibat stafilokokus atau streptokokus. Penyakit bulosa autoimun akibat obat: pemfigoid bulosa atau dermatosis bulosa IgA linier > pemfigus yang diinduksi obat.<sup>9</sup>

Pengobatan sebagian besar bersifat suportif. Antipruritik topikal dan kortikosteroid dapat membantu meringankan pruritus.

Menghentikan agen penyebab adalah intervensi pengobatan yang utama. “*Treating through*”, adalah meneruskan obat meskipun terjadi erupsi kulit, dapat dipertimbangkan bila obat yang dicurigai sangat penting bagi pasien dan tidak ada obat pengganti yang memuaskan. Erupsi akan hilang, tapi beberapa pasien mungkin mengalami perburukan progresif, yang menyebabkan eritroderma. Desensitisasi dapat dipertimbangkan pada pasien terinfeksi HIV yang memerlukan sulfonamid.<sup>3,9</sup>

#### **2.3.5. *Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)***

Penyakit yang dikenal juga sebagai DISH dan sindrom hipersensitivitas multi organ yang terlambat akibat obat / *Drug Induced Delayed Multi Organ Hypersensitivity Syndrome (DIDMOHS)* merupakan reaksi simpang obat multi organ yang tidak biasa, berpotensi mengancam jiwa. Insidennya diperkirakan antara 1 dari 1000 dan 1 dari 10.000 paparan terhadap obat-obatan seperti antikonvulsan aromatik (misalnya fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) dan sulfonamid. Nama tambahan untuk sindrom ini dikarenakan tidak semua pasien menderita eosinofilia darah tepi. Dua sistem penilaian telah diusulkan untuk membantu diagnosis klinis gangguan ini sebagaimana diuraikan dalam Tabel 6 dan Tabel 7.<sup>18-20</sup>

**Tabel 6.** Sistem Penilaian *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions* (RegisSCAR) untuk DRESS yang telah divalidasi<sup>19</sup>

| Kriteria  | Tidak | Ya | Tidak diketahui / tidak dikelompokkan |
|---|-------|----|---------------------------------------|
| Demam ( $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ )   | -1    | 0  | -1                                    |
| Limfadenopati ( $\geq 2$ lokasi; $> 1$ cm)  | 0     | 1  | 0                                     |
| Limfosit atipikal yang bersikulasi  | 0     | 1  | 0                                     |
| Hipereosinofilia perifer  | 0     |    | 0                                     |
| $0,7 - 1,499 \times 10^9/\text{L}$ atau $10 - 19,9\%*$  |       | 1  |                                       |
| $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ atau $\geq 20\%*$   |       | 2  |                                       |
| Keterlibatan kulit  |       |    |                                       |
| Erupsi kulit yang meluas $> 50\%$ luas permukaan tubuh  | 0     | 1  | 0                                     |
| Erupsi kulit mengarah pada DRESS**  | -1    | 1  | 0                                     |
| Biopsi yang mengarah pada DRESS   | -1    | 0  | 0                                     |
| Keterlibatan organ dalam (liver, ginjal, paru, otot / jantung, pankreas, atau organ lainnya)  | 0     |    | 0                                     |
| Satu  |       | 1  |                                       |
| Dua atau lebih  |       | 2  |                                       |
| Perbaikan dalam $\geq 15$ hari  | -1    | 0  | -1                                    |
| Hasil laboratorium negatif terhadap minimal 3 hal berikut (dan tidak ada yang positif) :  | 0     | 1  | 0                                     |
| 1. <i>Antinuclear Antibody</i> (ANA)  |       |    |                                       |
| 2. Kultur darah   |       |    |                                       |
| 3. Serologi virus hepatitis A/B/C   |       |    |                                       |
| 4. Serologi Klamidia dan Mikoplasma   |       |    |                                       |
| Nilai akhir : $< 2$ tidak ada kasus; $2 - 3$ kemungkinan kasus; $4 - 5$ kasus mungkin ada; $> 5$ kasus pasti<br>* Jika leukosit $< 4,0 \times 10^9/\text{L}$<br>** Minimal 2 dari kondisi berikut : edema, infiltrat, purpura, skuama |       |    |                                       |

**Tabel 7.** Kriteria Diagnostik *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (J-SCAR)* untuk DIHS / DRESS. Khas bila terdapat semua 7 kriteria, sedangkan tidak khas bila hanya ada 5 kriteria teratas<sup>1</sup>

1. Ruam makulopapul yang timbul > 3 minggu setelah memulai terapi dengan obat dalam jumlah terbatas
2. Gejala klinis berkepanjangan setelah obat penyebab dihentikan
3. Demam ( $> 38^{\circ}\text{C}$ )
4. Abnormalitas liver (Alanin Aminotransferase  $> 100 \text{ U/L}$ )\*
5. Abnormalitas leukosit (minimal ada 1)
  - a. Leukositosis ( $> 11 \times 10^9/\text{L}$ )
  - b. Limfosit atipikal ( $> 5\%$ )
  - c. Eosinofilia ( $> 1,5 \times 10^9/\text{L}$ )
6. Limfadenopati
7. Reaktivasi HHV-6

---

\* Dapat digantikan dengan keterlibatan organ lainnya seperti ginjal

Meskipun patogenesis DRESS yang tepat masih belum sepenuhnya dipahami, beberapa mekanisme yang mendasari telah dikemukakan, yaitu perubahan spesifik dalam metabolisme obat tertentu. Misalnya, polimorfisme genetik yang mempengaruhi detoksifikasi antikonvulsan dan sulfonamid telah diidentifikasi pada pasien yang baru pulih dari DRESS. Pada antikonvulsan aromatik, ketidakmampuan untuk mendetoksifikasi racun metabolit oksida aren mungkin merupakan faktor kunci dan dapat memberikan penjelasan terhadap reaktivitas silang antara fenitoin, karbamazepin, dan fenobarbital yang telah didata dengan baik, secara *in vivo* dan *in vitro*.<sup>18-20</sup>

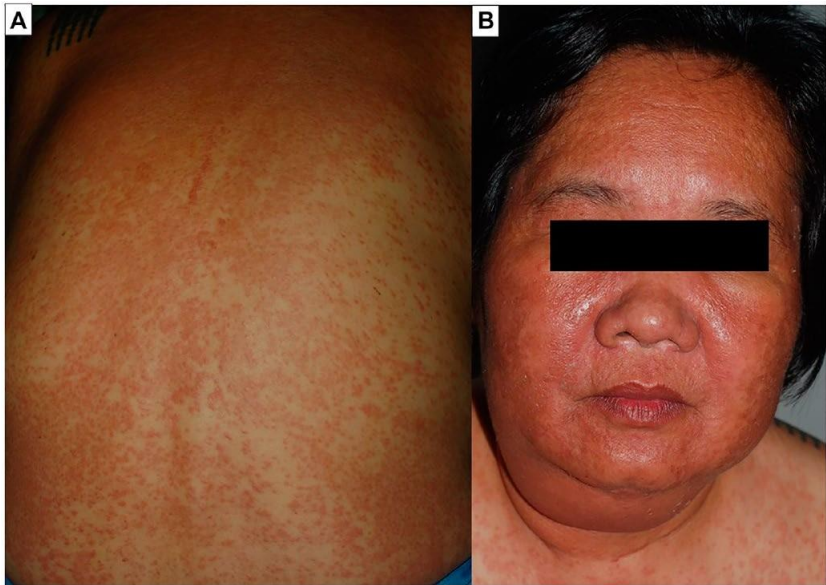
Mekanisme imun juga terlibat berdasarkan beberapa pengamatan meliputi terdapat sensitisasi, tes kulit positif terhadap obat penyebab pada beberapa pasien, dan waktu timbulnya yang

lebih singkat setelah uji provokasi. Alel HLA yang berbeda telah dikaitkan dengan peningkatan risiko mengalami DRESS yang spesifik obat. Selain itu, IL-5 berperan dalam pembentukan eosinofilia dan sel T spesifik obat, yang diaktifkan di kulit dan organ dalam, berfungsi sebagai perantara penyakit tersebut.<sup>18-20</sup>

Reaktivasi virus herpes manusia, terutama HHV-6 dan HHV-7, serta *Cytomegalovirus* (CMV) dan EBV juga terlibat dalam patogenesis DRESS. Pada pasien dengan DRESS, penularan HHV-6 ke sel T CD4<sup>+</sup> yang menginfiltrasi kulit (dan replikasi selanjutnya) ditemukan membutuhkan penarikan sel monomieloid perifer HHV6<sup>+</sup> pada kulit yang rusak. Sebuah penelitian terhadap 40 pasien dengan DRESS mencatat reaktivasi EBV, HHV-6, atau HHV-7 pada 76% pasien; mengaktifkan sel T CD8<sup>+</sup> yang bersirkulasi dengan penanda di kulit mensekresi TNF- $\alpha$  dan *Interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ) dalam jumlah besar, terutama pada sel dengan keterlibatan visceral yang paling parah.<sup>18-20</sup>

Secara klinis, DRESS berkembang 2 sampai 6 minggu setelah inisiasi obat, yaitu lebih lambat dibandingkan sebagian besar reaksi kulit yang diperantarai imun. Dengan pemaparan ulang, waktu timbulnya penyakit bisa lebih singkat. Demam dan erupsi kulit adalah gejala yang paling umum, terlihat masing-masing pada 85% dan 75% pasien.. Keterlibatan kulit biasanya dimulai dengan erupsi morbilliformis kemudian menjadi

edematosa, seringkali dengan aksentuasi folikuler. Manifestasi yang kurang umum meliputi vesikel, pustul folikuler atau non-folikuler (hingga 20% pasien), eritroderma, dan lesi purpura (Gambar 5 A & B).<sup>18-20</sup>



**Gambar 5.** Erupsi makulopapuler difus melibatkan > 50% luas permukaan tubuh pada pasien DRESS. **A.** Plak diinfiltrasi dan menunjukkan aksentuasi folikuler. **B.** Edema wajah merupakan gambaran yang jelas dari sindrom.<sup>6</sup>

Wajah, batang tubuh bagian atas, dan ekstremitas biasanya merupakan lokasi awal yang terlibat. Edema pada wajah sering ditemukan dan merupakan ciri khas DRESS, sedangkan jika ada keterlibatan mukosa sifatnya ringan.<sup>18-20</sup> Manifestasi internal meliputi limfadenopati dan keterlibatan hepar (hingga 80% pasien), dapat mengancam nyawa tapi jarang. Pasien mungkin

mengalami nefritis interstisial, miokarditis, pneumonitis interstisial, miositis, tiroiditis, dan bahkan infiltrasi otak oleh eosinofil. Keterlibatan pada kulit dan viseral dapat menetap selama beberapa minggu atau bulan setelah penghentian obat, dan lokasi keterlibatan tambahan (misalnya jantung, tiroid) dapat berkembang berminggu-minggu atau berbulan-bulan kemudian, termasuk setelah pengurangan dosis kortikosteroid. Mortalitas keseluruhan akibat DRESS berkisar antara 2 hingga 10%.<sup>21</sup>

Secara histopatologi berbagai pola inflamasi dapat terlihat antara lain eksematosa, dermatitis antarstruktur, menyerupai PEGA, dan EM. Eosinofilia darah tepi yang mencolok sering terjadi dan merupakan ciri yang sangat khas. Hal ini sering disertai dengan limfositosis atipikal seperti mononukleosis. Peningkatan enzim hati dapat menjadi temuan yang mengkhawatirkan dan memerlukan evaluasi serial. Disfungsi tiroid dan jantung (seperti yang terdeteksi oleh elektrokardiografi dan ekokardiogram) dapat berkembang sebagai komplikasi tertunda dan oleh karena itu pasien harus menjalani evaluasi longitudinal (Tabel 8).<sup>18-20</sup>

**Tabel 8.** Penilaian dan Evaluasi Longitudinal Pasien DRESS. Pemeriksaan dapat lebih sering pada fase akut misalnya seminggu dua kali dengan frekuensi menyesuaikan keparahan penyakit. Evaluasi longitudinal direkomendasikan minimal sekali dalam setahun.<sup>1</sup>

---

**Skrining laboratorium dasar selama fase akut dengan pemeriksaan serial yang direkomendasikan digaris bawah**

- Darah lengkap dengan hitung jenis leukosit, trombosit, apusan darah tepi untuk melihat limfositosis atipikal
  - Analisa gas darah, kreatinin, urinalisis, protein urin : rasio kreatinin
-

---

(memungkinkan penilaian segera untuk proteinuria)

- Fungsi liver, *Creatine Kinase*, lipase, *C-reactive protein*
- *Thyroid Stimulating Hormone*, *free T4* (diulang pada bulan ke-3, tahun ke-1 dan -2)
- *Glukosa puasa* (untuk pertimbangan pemberian kortikosteroid sistemik)

**Pemeriksaan tambahan**

- Elektrokardiografi, troponin T, ekokardiogram dasar
- *Polymerase Chain Reaction* (PCR) kuantitatif terhadap HHV-6, HHV-7, EBV, CMV
- Apusan Wright pada urin untuk melihat eosinofilia (sebelum pemberian kortikosteroid)
- ANA, kultur darah (kriteria eksklusi pada sistem penilaian RegiSCAR)
- Jika dicurigai limfohistiositosis hemofagositik, periksa feritin, trigliserida, sum-sum tulang, *lactic dehydrogenase*

**Pemeriksaan lebih lanjut berdasarkan pada kelainan laboratoriu atau tanda dan gejala**

- Liver : *Prothrombin Time*, *Partial Thromboplastin Time*, albumin
  - Ginjal : albumin, *ultrasound* ginjal (jika laboratorium tidak normal)
  - Jantung : elektrokardiografi, Troponin T, ekokardiogram
  - Saraf : *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) otak
  - Saluran cerna : endoskopi
- 

Diagnosis banding yaitu erupsi kulit yang lainnya akibat obat, infeksi virus akut, sindrom hipereosinofilia, limfoma, dan pseudolimfoma. Keterlibatan beberapa organ dalam membedakan DRESS dari erupsi morbilliformis yang lebih umum. Selain etiologi yang tersering (antikonvulsan aromatik [fenobarbital, karbamazepin dan fenitoin], lamotrigin [terutama bila diberikan bersamaan dengan asam valproat], dan sulfonamid) minosiklin, alopurinol, dan dapson juga dapat menyebabkan sindrom ini, serta obat-obatan yang digunakan untuk mengobati infeksi HIV, misalnya abacavir (Tabel 9).<sup>18-20,22</sup>



**Tabel 9.** Obat-obatan yang berhubungan dengan DRESS. Obat yang paling sering terkait dicetak tebal<sup>18,19</sup>

| Kategori obat  | Obat Spesifik  |
|----------------|--|
| Antikonvulsan  | <b>Karbamazepin, lamotrigin*, fenobarbital, fenitoin</b> , okskarbazepin, zonisamida, asam valproat  |
| Antibiotik     | Ampisilin, sefotaksim, <b>dapsone</b> , etambutol, isoniazid, linezolid, metronidazol, minosiklin, pirazinamida, kina, rifampisin, sulfasalazin, streptomisin, <b>TMP-SMX</b> , teikoplanin, <b>vankomisin</b> . |
| Antiretrovirus | <b>Abakavir, nevirapin</b> , zalcitabin  |
| Antidepresi    | Bupropion, fluoksetin  |
| Antihipertensi | Amlodipin, kaptopril   |
| OAINS          | Selekoxib, ibuprofen   |
| Lain-lain      | <b>Alopurinol**</b> , azatriopin, imatinib, meksiletin, ranitidin, ziprasidon  |

\*Terutama saat diberikan bersamaan dengan asam valproate

\*\*Dosis penuh pada kondisi disfungsi ginjal merupakan faktor risiko

Penghentian awal obat yang menyebabkan penyakit adalah wajib, tapi hal ini mungkin tidak menghasilkan pemulihan total yang cepat.<sup>18-21,23</sup> Tidak ada pedoman tatalaksana standar untuk DRESS. *French Society of Dermatology* telah mempublikasikan suatu konsensus tatalaksana DRESS/DIHS (Tabel 10).<sup>24</sup>

**Tabel 10.** Pedoman konsensus *French Society of Dermatology* untuk tatalaksana DRESS/DIHS.

|   |   |
|---|---|
| DRESS tanpa tanda keparahan   | Steroid topikal poten atau super poten dengan emolien dan antihistamin  |
| DRESS dengan tanda keparahan (transaminase > 5 kali lipat di atas normal, keterlibatan ginjal / jantung, pneumonia, hemofagositosis.        | Steroid sistemik setara prednison 1 mg/kg/hari dan penanganan multidisiplin   |
| DRESS dengan tanda mengancam nyawa (hemofagositosis dengan kegagalan sumsum tulang, ensefalitis, hepatitis berat, gagal ginjal, gagal nafas | Steroid sistemik dengan IgG intravena pada dosis 2 g /kg dalam 5 hari di bawah penanganan multidisiplin. Tidak direkomendasikan untuk pemberian immunoglobulin saja |

---

|  |   |
|--|---|
| DRESS dengan tanda keparahan dan reaktivasi virus mayor yang terkonfirmasi | Steroid sistemik dan antivirus seperti gansiklovir dan / atau IgG intravena |
|--|---|

---

Pasien dapat ditangani dengan deksametason parenteral 4 – 8 mg terbagi satu atau dua dosis setiap hari, yang dapat diganti menjadi prednisolon oral pada saat pasien akan dipulangkan. Steroid topikal, emolien, dan antihistamin generasi pertama membantu mengurangi gejala kulit. Koinfeksi jika tidak dapat disingkirkan, direkomendasikan untuk mulai diberikan antibiotik tapi sebaiknya batasi jumlah minimal obat. Hindari amoksisilin dan penisilin jika memungkinkan, karena kemampuannya untuk mengaktivasi virus herpes.<sup>24</sup>

DRESS dengan keterlibatan sistemik membutuhkan evaluasi dan penanganan multidisiplin. Asam ursodeoksikolat dan N-asetil sistein intravena dosis tinggi pernah dicoba pada DRESS dengan keterlibatan sistemik. N-asetil sistein bekerja mengisi sel dengan antioksidan dan mencegah reaksi imun yang diperantarai sitokin. Asam ursodeoksikolat dipercaya mempunyai efek menguntungkan pada kolestasis akibat obat dengan menggantikan racun asam empedu hidrofobik dengan yang tidak beracun, selain itu bersifat sitoprotektif, imunomodulator, dan antiapoptotik. Observasi ketat dan konsultasi dengan spesialis terkait diperlukan jika ada keterlibatan ginjal, paru dan jantung. Pasien mungkin memerlukan hemodialisis atau penanganan bantuan ventilasi.<sup>24</sup>

Pilihan terapi lainnya yang direkomendasikan jika tidak merespon dengan steroid yaitu terapi denyut metilprednisolon (30 mg/kg/hari selama 3 hari), IgG intravena (400 mg/kg/hari selama 5 hari) dan plasmaferesis atau kombinasi obat ini. Siklosporin (100 mg dua kali dalam sehari selama 5 hari) dan siklofosfamid (750 mg/m<sup>2</sup> secara intravena dilanjutkan 2 minggu berikutnya dengan 100 mg secara oral tiap hari selama 6 bulan) ditemukan bermanfaat, tapi perlu lebih banyak data untuk efikasinya. Steroid sistemik dengan gansiklovir ditemukan menguntungkan untuk pasien dengan reaktivasi virus.<sup>24</sup>

DRESS akibat antikonvulsan aromatik dapat dicoba levatirasetam, klobazam atau benzodiazepin sebagai obat pengganti.<sup>24</sup>

### **2.3.6. Erupsi Menyerupai Penyakit Serum**

Sindrom ini lebih sering pada anak-anak dan biasanya meliputi demam, artralgia, artritis, ruam (urtikaria, morbilliformis), dan limfadenopati. Terjadi 1 hingga 3 minggu setelah paparan obat. Perbedaan dengan penyakit serum “sebenarnya” yang disebabkan oleh protein non-manusia (misalnya globulin antitimosit, tositumomab, infliximab), yaitu tidak terdapat hipokomplementemia, kompleks imun yang bersirkulasi, vaskulitis, dan gangguan ginjal. Reaksi ini terjadi pada sekitar 1 dari 2000 anak yang diberikan sefaklor. Obat lain

yang terkait dengan reaksi mirip penyakit serum adalah penisilin, OAINS, bupropion, fenitoin, sulfonamid, minosiklin, dan propranolol.<sup>1</sup>

### **2.3.7. Vaskulitis**

Vaskulitis pembuluh darah kecil kulit / *Cutaneous Small Vessel Vasculitis* (CSVV) yang diinduksi obat menyumbang hingga 10% dari semua kasus CSVV dan biasanya melibatkan pembuluh darah kecil dan pada beberapa pasien pembuluh darah berukuran sedang. Kelainan yang diinduksi obat dapat berupa reaksi obat tipe II (sitotoksik) atau tipe III (kompleks imun).<sup>1,20,25</sup>

Vaskulitis akibat obat secara klinis terjadi pada Perempuan muda, paling sering tampak sebagai purpura yang dapat diraba. Lesi kulit biasanya bulat, berdiameter 1-3 mm, seringnya asimtomatik, meski pasien mungkin mengeluh gatal, rasa terbakar atau nyeri.<sup>26</sup> Lesi seperti urtikaria, lepuh hemoragik, pustul, nekrosis jari, dan ulkus juga dapat terlihat (Gambar 6).



**Gambar 6.** Makula berwarna ungu yang tersebar, bercak, dan plak tipis dengan vesikel diatasnya.<sup>25</sup>

Keterlibatan sistemik sangat jarang terjadi, dengan gejala yang mengarahkan adalah demam, mialgia, artralgia, dan sakit kepala. Manifestasi internal yaitu artritis, nefritis, neuropati perifer, dan perdarahan gastrointestinal. Pemeriksaan histopatologi pada lesi dini harus dilakukan dan akan menunjukkan vaskulitis leukositoklastik.<sup>1,20,25</sup>

Vaskulitis biasanya berkembang 7 sampai 21 hari setelah pemberian obat dan dalam 3 hari jika diuji provokasi. Kortikosteroid sistemik mungkin bermanfaat bagi pasien dengan keterlibatan sistemik tapi, menghentikan obat penyebab biasanya

sudah cukup.<sup>1,20,25</sup>

Obat utama yang terkait dengan CSVV yang diinduksi obat yaitu penisilin, OAINS (baik oral maupun topikal), sulfonamid, dan sefalosporin; obat tambahannya adalah propiltiourasil, diuretic tiazid, furosemid, alopurinol, kuinolon, levamisol, bortezomib, dan imunomodulator sistemik (misalnya faktor perangsang koloni granulosit dan granulosit-makrofag / *Granulocyte and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factors* [G-CSF, GM-CSF], interferon, penghambat TNF- $\alpha$ ). Vaskulitis positif *Antineutrophil Cytoplasmic Antibody* (ANCA) dengan antibodi antimieloperoksidase telah dikaitkan dengan beberapa obat, yaitu propiltiourasil, hidralazin, levamisol dan minosiklin, serta poliarteritis nodosum diketahui kejadiannya setelah vaksinasi hepatitis B.<sup>1,20,25</sup>

Tatalaksana meliputi penghentian obat dan agen imunosupresif yang dicurigai. Steroid sistemik jangka pendek dapat diberikan. Pada kasus sedang hingga berat, dapat diberikan kortikosteroid oral dengan dosis 60-80 mg/hari yang diturunkan dalam 3-6 minggu. Pada kasus persistem atau sangat berat, pilihan pengobatan yang baik yaitu dapson 100-150 mg tiap hari dikombinnasi dengan obat imunosupresif seperti siklosporin (3-5 mg/kg/hari). Pemantauan surveilans serum ANCA untuk mengetahui munculnya vaskulitis kronis yang mendasarinya harus

dilakukan. Penggunaan rituximab telah dilaporkan pada berbagai kelompok pasien vaskulitis, terutama pasien dengan vaskulitis terkait ANCA. Vaskulitis akibat obat memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan vaskulitis idiopatik.<sup>26</sup>

### **2.3.8. Erupsi Obat Neutrofilia**

#### **A. Pustulosis Eksantematosa Generalisata Akut (PEGA)**

Penyakit ini memiliki nama lain erupsi obat pustuler atau pustuloderma toksik. Pustulosis Eksantematosa Generalisata Akut merupakan erupsi obat akut dengan demam yang ditandai dengan banyak pustul kecil, terutama non-folikuler, steril yang timbul di area eritema edematosa yang luas. Lebih dari 90% kasus PEGA disebabkan oleh obat-obatan, namun insidensinya masih dianggap remeh, sebagian karena erupsi mungkin salah didiagnosis sebagai psoriasis pustular. Penyebab lainnya tapi jarang, misalnya infeksi enterovirus, paparan terhadap merkuri.<sup>1,3,14,15</sup>

HLA-B5, -DR11 dan -DQ3 lebih sering ditemukan pada pasien dengan PEGA, dan mutasi di IL36RN mungkin juga merupakan faktor risiko. Sensitisasi sebelumnya (termasuk sensitisasi kontak) akan menjelaskan interval pendek (< 4 hari) antara pemberian obat dan timbulnya erupsi, karena hal ini menunjukkan fenomena ingatan imunologis. Persentase tes tempel yang positif terhadap obat yang dicurigai relatif tinggi

(50 – 60%). Neutrofilia darah dan akumulasi neutrofil di dalam lesi menunjukkan pelepasan sitokin yang mengaktivasi neutrofil oleh limfosit T spesifik obat (misalnya IL-3, IL-8, IL-17, G-CSF), tapi mekanisme pasti yang mendasarinya masih belum diketahui.<sup>1,3</sup>

Secara klinis, PEGA ditandai dengan demam tinggi, lesi kulit yang dimulai pada wajah atau di zona intertriginosa (seperti aksila dan selangkangan), diikuti dengan penyebaran selama beberapa jam. Banyak pustul steril berukuran kecil (< 5 mm), terutama non-folikuler, muncul di area eritema edematosa yang luas (Gambar 7).<sup>1,3,27</sup>





**Gambar 7.** Pustul non folikuler perioral berkluster pada dasar yang eritematosa dan edema (kiri dan kanan atas) dengan hiperpigmentasi pasca inflamasi setelah 5 hari penghentian obat amoksisilin (kanan bawah).<sup>27</sup>

Dapat berhubungan dengan rasa terbakar dan/atau pruritus. Edema pada wajah dan tangan, purpura, vesikel, bula, lesi mirip EM, dan/atau keterlibatan membran mukosa diamati pada 50% pasien. Lesi biasanya berlangsung 1 hingga 2 minggu dan diikuti dengan deskuamasi superfisial. Suatu penelitian pada 58 pasien, terdeteksi sebagian kecil keterlibatan sistemik (17%) dengan lokasi utama di hati dan

ginjal diikuti oleh paru-paru (gangguan pernapasan akut). Skor validasi yang dikembangkan oleh kelompok peneliti EuroSCAR membantu dalam mengkategorikan kasus sebagai kasus pasti, mungkin, atau tidak ada (Tabel 11).<sup>20,21</sup>

**Tabel 11.** Skor validasi PEGA dari kelompok penelitian EuroSCAR.<sup>28</sup>

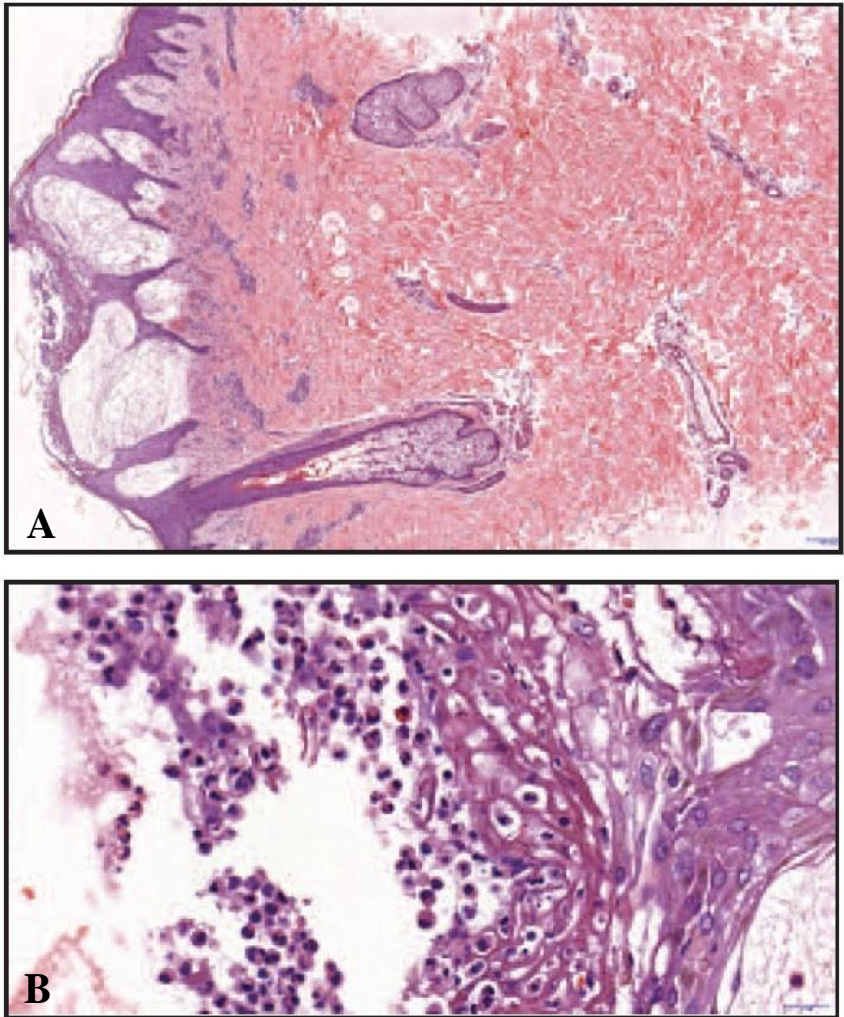
| Morfologi                                    | Gambaran   | Skor    |
|--|--|---------|
| Pustul                                       | Tipikal*/kompatibel**/insufisien***                                      | +2/+1/0 |
| Eritema                                      | Tipikal/kompatibel/insufisien  | +2/+1/0 |
| Distribusi                                   | Tipikal/kompatibel/insufisien  | +2/+1/0 |
| Deskumasi pasca pustular                     | Ya/tidak   | +1/0    |
| Keterlibatan membran mukosa                  | Ya/tidak   | -2/0    |
| Onset akut (<10 hari)                        | Ya/tidak   | 0/-2    |
| Resolusi (< 15 hari)                         | Ya/tidak   | 0/-4    |
| Demam (> 38.75°C)                            | Ya/tidak   | +1/0    |
| Sel polimorfonuklear (>7000mm <sup>3</sup> ) | Ya/tidak   | +1/0    |
| Histologi                                    | Penyakit lainnya   | -10     |
|  | Tidak khas   | 0       |
|  | Eksosistosis sel polimorfonuklear  | +1      |
|  | Pustul nonspongiform subkorneal dan/atau intraepidermal                  | +2      |
|  | Pustul spongiform subkorneal dan/atau intraepidermal dengan edema papila | +3      |

Interpretasi : 0:bukan PEGA, 1-4:*possible*, 5-7:*probable*, 8-12:pasti PEGA

\*Tipikal: morfologi khas, \*\*Kompatibel: tidak khas, namun tidak mendukung penyakit lainnya, \*\*\*Insufisien: lesi tidak dapat dinilai

Secara histologis, pustul spongiformis terlihat pada lapisan paling superfisial epidermis, di bawah stratum korneum. Edema pada papila dermis dan infiltrat perivaskular campuran dengan neutrofil dan beberapa eosinofil biasanya ada. CSVV dan keratinosit nekrotik merupakan temuan yang tidak biasa.

Leukositosis yang ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil sering terlihat (Gambar 8 A dan B).<sup>29</sup>



**Gambar 8.** Histopatologi PEGA menunjukkan gambaran khas mikroabses spongiformis intraepidermis, edema papila berat, infiltrat perivaskuler kaya neutrofil dan interstisial dengan eosinophil pada pewarnaan Hematoksilin Eosin **A.** Pembesaran x2, **B.** Pembesaran x40.<sup>29</sup>

Kelainan laboratorium tambahan meliputi eosinofilia ringan sampai sedang, insufisiensi ginjal sementara, tes fungsi hati yang abnormal, dan hipokalsemia.<sup>29</sup>

Diagnosis banding dengan psoriasis pustular akut tipe von Zumbusch dapat disingkirkan bila tidak ada riwayat psoriasis, kemunculannya yang cepat, dan ada riwayat paparan obat dalam waktu dekat. Erupsi obat eksantematosa yang umum mungkin mempunyai beberapa pustul, tetapi biasanya berbentuk folikuler. Pada bentuk PEGA yang parah, pustul yang berkonfluens kemudian terjadi pelepasan epidermis superfisial dapat menyebabkan kebingungan dengan NET. Namun, keberadaan pustul subkorneal pada spesimen biopsi memungkinkan untuk membedakan kedua penyakit tersebut. Edema wajah dan pustul juga dapat diamati pada DRESS, tapi perbaikan yang berkepanjangan, limfositosis atipikal, hipereosinofilia yang nyata, dan keterlibatan visceral biasanya memungkinkan untuk membedakannya.<sup>20,21</sup>

Obat-obatan yang paling sering mengakibatkan PEGA antara lain: antibiotik (aminopenisilin, sefalosporin, klindamisin), dan penghambat kanal kalsium (diltiazem). Obat terkait lainnya tercantum dalam Tabel 12.

**Tabel 12.** Obat-obatan yang umumnya terkait PEGA. Obat yang dicetak tebal adalah penyebab tersering<sup>1</sup>

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| • Asetaminofen                     | • Penghambat kanal kalsium, terutama <b>diltizem</b>  |
| • Antibiotik                       | • Karbamazepin  |
| • <b>Penisilin, aminopenisilin</b> | • Setirizin   |
| • <b>Sefalosporin</b>              | • Obat herbal   |
| • <b>Klindamisin</b>               | • Antimalaria terutama hidrosiklorokuin               |
| • <b>Pristinamisin</b>             | • OAINS meliputi derivat oksikam dan penghambat COX-2 |
| • Sulfonamida                      | • Penghambat pompa proton                             |
| • Metronidazol                     | • Terbinafin  |
| • Karbapenem                       |   |
| • Kuinolon                         |   |
| • Makrolid                         |   |

Penarikan obat penyebab adalah intervensi pengobatan yang utama, bersamaan dengan pemberian kortikosteroid topikal dan antipiretik.<sup>20,21</sup>

## B. Sindrom Sweet

Sindrom Sweet yang disebabkan oleh obat semakin banyak diketahui, namun masih merupakan kondisi yang relatif langka. Sindrom Sweet ditandai dengan demam, neutrofilia darah tepi, dan plak eritematosa nyeri yang terutama mengenai area wajah dan ekstremitas atas serta mengandung infiltrat neutrofil padat di dermis. Infiltrat neutrofil dapat dilihat di tempat lain, yaitu otot dan paru. Lesi biasanya berkembang sekitar seminggu setelah permulaan pemberian obat dan neutrofilia seringkali tidak ada. Penemuan selanjutnya

kemungkinan besar mencerminkan fakta bahwa sindrom Sweet yang disebabkan oleh obat sering kali disebabkan oleh faktor pertumbuhan hematopoetik yang digunakan untuk mengembalikan neutropenia yang disebabkan oleh kemoterapi. Diagnosis bandingnya dengan sindrom Sweet yang berhubungan dengan keganasan, membedakannya yaitu bila keganasan kemungkinan akan kambuh dalam 2-3 minggu setelah kemoterapi yang tepat.

Daftar obat yang terkait dengan sindrom Sweet yang disebabkan oleh obat terus bertambah, yaitu faktor pertumbuhan granulosit (G-CSF, GM-CSF, pegfilgrastime), asam retinoat, antibiotik (TMP-SMX, minosiklin, kuinolon), azatioprin, furosemid, hidralazin, OAINS, abakavir, interferon- $\alpha$ . Setelah penghentian obat, demam mereda dalam 1 hingga 3 hari dan lesi menghilang dalam 3 hingga 30 hari. Kortikosteroid sistemik mungkin diperlukan pada kasus yang parah.<sup>9</sup>

### **C. Halogenoderma**

Bromoderma, fluoroderma, dan yododerma adalah penyakit kulit langka yang berkembang setelah paparan senyawa yang mengandung bromida, fluorida, iodida, dan yodium. Dua kelompok terakhir digunakan sebagai pelindung terhadap radiasi, dalam kombinasi terapi untuk hipertiroid, dan

sebagai ekspektoran (larutan kalium yodida jenuh / *Saturated Solution of Potassium Iodide* [SSKI]). Larutan kalium yodida jenuh ini pada bidang dermatologi digunakan sebagai pengobatan untuk eritema nodosum dan sporotrikosis. Paparan sistemik terhadap media kontras yang mengandung yodium, irigasi luka dengan povidone-yodium, konsumsi suplemen yang mengandung yodida, dan penggunaan amiodaron merupakan penyebab tambahan yododerma. Bromida bekerja sebagai obat penenang, dan, di luar Amerika Serikat, kalium bromida terkadang diresepkan untuk pengobatan terhadap kejang.<sup>1,3</sup>

Patogenesis pastinya masih belum diketahui. Namun, akumulasi halogenida tampaknya menjadi faktor penting. Salah satu faktor risiko penting terjadinya reaksi ini adalah gagal ginjal akut atau kronis.<sup>1,3</sup>

Halogen secara klasik menginduksi erupsi akneiformis dan pustul, plak granulomatosa atau vegetatif, ulkus, dan bahkan bula juga dapat terlihat (Gambar 9).<sup>1,3</sup>



**Gambar 9.** Yododerma. Vesikulopustul yang eritematosa edematosa pada bokong dengan krusta di bagian tengahnya.<sup>1</sup>

Lesi kulit sering muncul setelah paparan jangka panjang, tapi dapat muncul secepat mungkin dalam waktu beberapa hari saja. Secara histologis, terlihat akumulasi neutrofil dalam dermis dan eksositosis neutrofil ke dalam epidermis yang dapat menyebabkan abses intraepidermis. Pada lesi yang sudah berlangsung lama, muncul papilomatosus.<sup>1,3</sup>

Bromoderma dan yododerma harus dibedakan dengan folikulitis, infeksi jamur dimorfik (misalnya blastomikosis), pioderma gangrenosum, sindrom Sweet, pioderma menyerupai blastomikosis, dan pemfigus vegetans. Pemeriksaan histologis



dan pengukuran kadar yodium dalam darah (nilai normal 40–92 mcg/L) dan bromida (nilai normal 5–10 mg/dl ) membantu dalam menegakkan diagnosis. Halogenoderma dapat bertahan selama berminggu-minggu setelah penghentian obat karena lambatnya laju eliminasi yodida dan bromida. Kortikosteroid topikal dan sistemik, selain diuretik, dapat mempercepat kesembuhan, dan, pada kasus yang parah, siklosporin dapat diberikan<sup>1,3</sup>

#### **D. Erupsi Neutrofil Lainnya**

Hidradenitis ekrin neutrofilik ditandai dengan papul dan plak eritematosa yang seringkali nyeri akibat infiltrat neutrofilik di sekitar dan di dalam kelenjar ekrin (Gambar 10).<sup>1,9</sup>



**Gambar 10.** Hidradenitis ekrin neutrofilik. Plak eritematosa pada tungkai, yang dapat disalahartikan dengan sindrom Sweet.<sup>1</sup>

Hal ini paling umum tampak pada 7–14 hari setelah permulaan kemoterapi, khususnya sitarabin ditambah antrasiklin untuk akut leukemia mielogenosa; obat penyebab lainnya yaitu mitoksantron, bleomisin, imatinib, dan G-CSF.<sup>1,9</sup>

Pioderma gangrenosum yang disebabkan oleh obat cukup jarang terjadi. Terdapat beragam laporan kasus yang menghubungkan pioderma gangrenosum dengan G-CSF, GM-

CSF, dan isotretinoin; ada hubungan yang dipertanyakan untuk metotreksat, azatioprin, dan hidralazin.<sup>1,9</sup>

### **2.3.9. *Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE)***

Pada SDRIFE, area eritema yang berbatas tegas dan simetris berkembang di area anogenital setelah terpapar obat yang diberikan secara sistemik, tersering amoksisilin atau antibiotik  $\beta$ -laktam lainnya. Berdasarkan banyak laporan kasus, penyakit ini juga dikaitkan dengan antibiotika lain (misalnya klindamisin, metronidazol, terbinafin, valasiklovir), media radiokontras, dan penghambat H<sub>2</sub> serta IVIG, everolimus, setuksimab, asam zoledronat, risperidon, telmisartan, progesterin, alopurinol, mitomisin, oksikodon, dan asetaminofen (Tabel 13).<sup>1</sup>

**Tabel 13.** Kriteria klinis SDRIFE. <sup>1</sup>

- 
- Paparan obat yang diberikan secara sistemik\*, terjadi pada saat dosis awal atau dosis berulang (tidak termasuk alergen kontak)
  - Eritema berbatas tegas pada daerah gluteus / perianus dan/atau eritema berbentuk V pada daerah inguinal / perigenital
  - Keterlibatan minimal satu area intertriginosa / lipatan fleksural lainnya
  - Lokasi yang terkena simetris
  - Tidak ada gejala dan tanda sistemik
- 

\* Bukan agen kemoterapi, supaya tidak tertukar dengan eritema toksik akibat kemoterapi.

Umumnya, ada keterlibatan setidaknya satu area fleksural lainnya. Kebingungan muncul karena beberapa pasien dengan dermatitis kontak sistemik mungkin mengalami eritema pada bokong dan paha atas bagian dalam, dengan gambaran klinis yang

terakhir serta SDRIFE yang disebut sebagai sindrom babon (Gambar 11).



**Gambar 11.** Gambaran lesi kulit pasien SDRIFE.<sup>30</sup>

Diagnosis banding juga meliputi FDE dan eritema toksik kemoterapi karena obat-obatan seperti busulfan intravena, tapi riwayat pemberian kemoterapi 2-4 minggu sebelumnya memungkinkan perbedaan.<sup>1</sup>

### **2.3.10. Erupsi Bulosa**

#### **A. *Fixed Drug Eruption (FDE)***

Pada FDE, lesi berkembang beberapa dari beberapa hari sampai dua minggu setelah paparan awal. Dengan paparan berikutnya, dapat muncul dalam waktu 24 jam. Secara klinis,

terlihat satu atau beberapa plak bulat hingga lonjong, berbatas tegas, eritematosa, dan edematosa. Warnanya terkadang menjadi ungu kehitaman atau muncul vesikulobulosa dan menjadi erosi akibat pelepasan epidermis. Lesi dapat muncul di bagian tubuh mana saja, begitu juga pada membran mukosa, dengan lokasi umum adalah bibir, wajah, tangan, kaki, dan alat kelamin. Selama beberapa hari, lesi memudar dan seringkali meninggalkan sisa pigmentasi coklat pasca inflamasi (Gambar 12 A-H).<sup>1,31,32</sup>



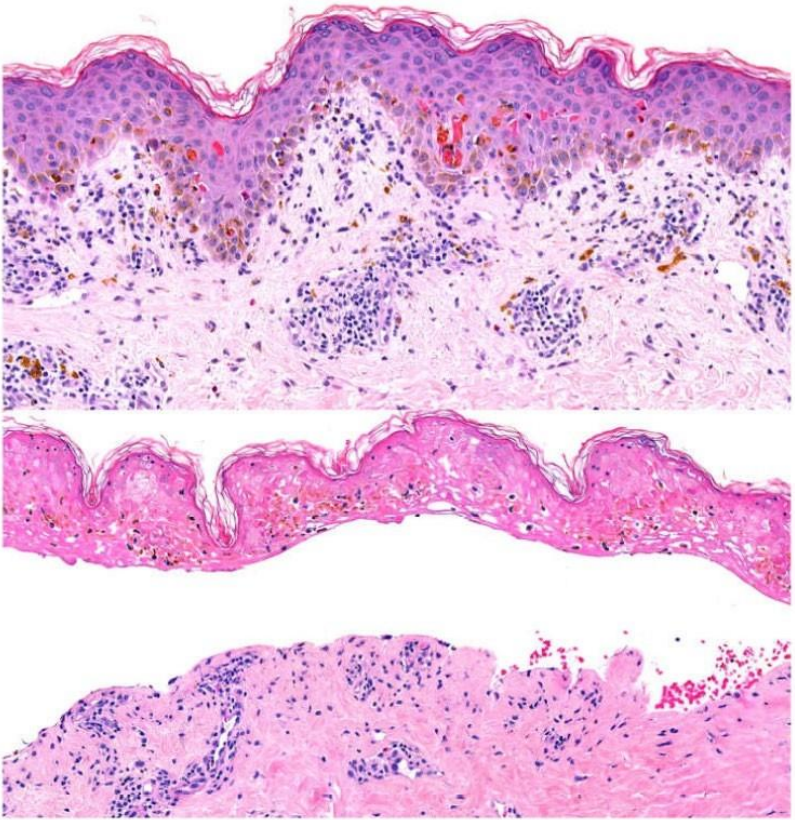
**Gambar 12. Fixed Drug Eruption.** **A.** Plak berbentuk oval, berbatas tegas berwarna merah-coklat dengan batas lebih eritematosa. **B.** Gabungan plak merah-coklat dengan bagian tengah berwarna ungu kehitaman. **C.** Lesi erosi pada penis akibat pelepasan epidermis; gambaran klinis ini terkadang salah didiagnosis sebagai infeksi *Herpes Simplex Virus* / HSV berulang. **D,E.** FDE bulosa generalisata dengan keterlibatan area genitalia dan intertriginosa; erosi terlihat setelah pecahnya bula, varian ini sering disalahartikan sebagai SSJ / NET. **F.** Pada mulut, pelepasan mukosa menyebabkan erosi. **G.** Saat lesi mulai hilang, warna coklat mulai muncul di area peradangan. **H.** Setelah peradangan teratasi sepenuhnya, area hiperpigmentasi berbentuk bulat atau lonjong biasanya terlihat.<sup>1</sup>

Setelah pemberian ulang obat penyebab, lesi muncul kembali di tempat yang sama. Setiap terjadi kekambuhan, lokasi yang terlibat mungkin bertambah atau jumlah lesi mungkin tetap konstan. Kemunculan banyak lesi disebut sebagai FDE bulosa generalisata, dan mungkin sulit dibedakan dari EM atau SSJ (bila mukosa mulut juga terkena). Pada yang generalisata, prognosis berkaitan dengan luasnya pengelupasan kulit.<sup>1,31,32</sup>

Varian FDE non-pigmentasi, dengan plak eritematosa edematosa besar juga telah dijelaskan, terjadi terutama setelah pemberian pseudoefedrin. Hal ini juga telah diamati dengan obat lain, misalnya OAINS, asetaminofen, tetrahidrozolin (tetes mata). FDE linier adalah varian langka yang dapat disalahartikan dengan liken planus linier.<sup>31,33</sup>

Histopatologi menunjukkan infiltrat interstisial dalam dan perivaskuler superfisial di dalam dermis, terdiri dari limfosit, eosinofil, dan terkadang neutrofil. Mungkin terdapat keratinosit nekrotik yang tersebar di epidermis atau nekrosis epidermis yang luas. Melanofag dermis sering merupakan satu-satunya temuan histologis pada lesi non-inflamasi. (Gambar 13).<sup>1,32</sup>





**Gambar 13.** Karakteristik histologi FDE menunjukkan dermatitis vakuolar, keratinosit nekrotik, dan inkontinesia pigmen (atas). Nekrosis penebalan penuh menyebabkan bula subepidermis pada lesi akut yang berkembang secara cepat (bawah).<sup>32</sup>

Obat yang paling sering dikaitkan dengan FDE yaitu antibiotik (sulfonamid, tetrasiklin >  $\beta$ -laktam, fluorokuinolon, makrolid), OAINS, asetaminofen, aspirin, barbiturat, dapson, penghambat pompa proton, dan obat antijamur azol. Pada beberapa pasien, obat penyebab dapat diberikan kembali tanpa



menyebabkan eksaserbasi, dan mungkin terdapat periode refrakter setelah terjadinya erupsi. Provokasi melalui uji tempel di area yang terlibat sebelumnya mungkin berguna dalam menentukan obat penyebab (selama tidak dilakukan saat periode refrakter).<sup>33,34</sup>

Jika terdapat lesi tunggal, diagnosis bandingnya meliputi reaksi gigitan laba-laba atau artropoda, sedangkan jika terdapat lesi multipel, maka diagnosis bandingnya meliputi EM dan SSJ / NET. Lesi genital dan periungual mungkin salah didiagnosis sebagai infeksi HSV berulang atau paronikia.<sup>31</sup>

## **B. Penyakit kulit bulosa IgA linier / *Linear IgA Bullous Dermatitis* (LABD)**

Kelainan kulit ini merupakan penyakit lepuh subepidermis yang diperantarai autoantibodi dengan beragam etiologi salah satunya dapat disebabkan oleh obat. Vesikel dan bula yang tegang muncul 24 jam hingga 15 hari setelah pengobatan yang dicurigai dimulai.<sup>31-33</sup>

Penyakit ini dapat terjadi pada anak maupun dewasa, tapi varian yang disebabkan oleh obat lebih sering terjadi pada dewasa. Secara klasik ditandai dengan sekelompok bula anuler dengan bagian tengahnya berkrusta yang secara umum disebut sebagai “mahkota mutiara”. Varian yang disebabkan obat biasanya muncul dengan gambaran yang lebih parah

dibandingkan yang varian idiopatik, yaitu lebih sering terdapat erosi yang luas dan tanda Nikolsky positif.<sup>31</sup>

Pemeriksaan histologis pada varian akibat obat maupun idiopatik menunjukkan bula subepidermis dengan neutrofil di dermis. Imunofluoresensi langsung menunjukkan deposisi IgA linier di zona membran basal, di dalam lamina lucida atau jarang di bawah lamina densa. Kebanyakan pasien kekurangan autoantibodi IgA yang bersirkulasi. Perbaikan terjadi dalam 2 hingga 5 minggu setelah penghentian obat penyebab. Vankomisin adalah penyebab paling sering dari LABD akibat obat. Obat pemicu lainnya yang lebih jarang antibiotik  $\beta$ -laktam, kaptopril, OAINS, fenitoin, antibiotik sulfonamida, amiodaron, furosemid, litium, rifampisin, dan G-CSF.<sup>1,31,33</sup>

### **C. Pemfigoid Bulosa (PB) akibat obat**

Pemfigoid bulosa (PB) akibat obat dapat terjadi hingga tiga bulan setelah pemberian awal obat baru.<sup>1,31</sup> Gambaran klinis ditandai dengan usia penderita yang lebih muda dan lesi kulit dapat atipikal contohnya ada laporan kasus yang melaporkan kasus yang diakibatkan obat penisilin memiliki gambaran menyerupai EM disertai bula multipel. Pemfigoid bulosa akibat obat juga pernah dilaporkan distribusinya lokalisata, sedangkan pada umumnya PB menyebar luas.<sup>1,31</sup>

Obat-obatan pemicu yaitu diuretik (misalnya furosemid, spironolakton), OAINS, antibiotik (misalnya amoksisilin), penghambat TNF- $\alpha$ , dan penghambat *dipeptidyl peptidase 4* (agen hipoglikemik “gliptins”). Penemuan histologis dan imunofluoresensi langsung serupa dengan yang diamati pada pemfigoid bulosa, dan dokter yang harus mempertimbangkan diagnosis penyakit diakibatkan oleh obat, terutama pada pasien yang lebih muda (< 60 tahun). Diagnosis banding yaitu epidermolisis bulosa didapat jenis peradangan dan EM.<sup>1,31</sup>

#### **D. Pemfigus yang diinduksi obat**

Pemfigus akibat obat merupakan penyakit lepuh autoimun yang patogenesis pastinya tidak diketahui, kemungkinan bersifat multifaktorial. Ikatan gugus tiol (sulfhidril) aktif suatu obat ke kompleks antigen desmosomal dapat bertindak sebagai hapten dan menginduksi respon imun humoral yang ditujukan langsung terhadap desmosom, kemudian menyebabkan akantolisis dan lepuh intraepidermis.<sup>9,33</sup>

Manifestasi klinis, penemuan mikroskopis klinis, histologis, dan imunofluoresen pada pemfigus akibat obat serupa dengan jenis pada umumnya, kecuali imunofluoresensi langsung pada kulit sekitar lesi hanya positif pada 90% kasus. Autoantibodi antidesmoglein yang bersirkulasi ditemukan pada hingga 70% pasien.<sup>1,33</sup>

Karakteristik lesi pemfigus foliaceus atau pemfigus vulgaris muncul beberapa minggu atau bulan setelah obat penyebab yang diberikan. Sekitar 80% kasus disebabkan oleh obat yang mengandung gugus tiol, seperti penisilamin, penghambat ACE (misalnya kaptopril). Obat non-tiol antara lain antibiotik (terutama  $\beta$ -laktam), nifedipin, fenobarbital, piroksikam, propranolol, dan turunan pirazolon. Remisi spontan setelah penghentian obat tidak selalu terlihat, terutama pada pasien yang reaksinya disebabkan oleh obat yang tidak mengandung gugus tiol.<sup>1,33</sup>

#### **E. Sindrom Stevens Johnson (SSJ) dan Nekrolisis Epidermal Toksik (NET)**

Kedua penyakit ini dikenal juga sebagai sindrom Lyell, merupakan SCARs yang paling serius dan mengancam nyawa. SSJ dan NET ditandai dengan kematian keratinosit yang meluas berakibat hilangnya epidermis yang luas disertai erosi membran mukosa dan sering terdapat gangguan keadaan umum.<sup>35-37</sup>

Manifestasi klinis kedua spektrum penyakit ini sama, kecuali luas area permukaan kulit yang terlibat. Pada SSJ, lepuh konfluens menyebabkan pengelupasan di bawah 10% luas permukaan tubuh. NET ditandai dengan lesi yang sama dengan SSJ namun melibatkan lebih dari 30% luas permukaan

tubuh. Kasus dengan pelepasan antara 10 dan 30% disebut sebagai SSJ-NET yang tumpang tindih.<sup>35-38</sup>

Gejala prodromal mendahului kelainan kulit yang pada umumnya berupa demam, malaise, nyeri tenggorok, dan batuk. Lesi pada kulit biasanya muncul sebagai makula eritematosa atau lesi target atipikal pada batang tubuh yang berkembang menjadi area eritema berkonfluens dengan bagian tengahnya berwarna kehitaman, bula rapuh dengan tanda Nikolsky positif dan lapisan epidermis yang mengelupas. Keterlibatan area mukosa dengan sedikitnya 2 atau lebih permukaan mukosa yang terkena dialami oleh lebih dari 80% kasus SSJ-NET. Area oral adalah yang paling sering terlibat, berupa mukositis dan ulserasi pada hampir 100% kasus. Keterlibatan area okuler juga sering terjadi, dengan derajat keparahan berkisar dari hiperemia konjungtiva hingga pelepasan epidermis komplis dari permukaan okuler, sehingga penting konsultasi dengan oftalmologis untuk mencegah sekuele jangka panjang (Gambar 14).<sup>37,39</sup>



**Gambar 14.** Kerusakan kulit pada SSJ/NET. **A.** Konjungtiva. **B.** Mukosa bibir, **C.** Lesi target eritema, **D.** Epidermolisis.<sup>40</sup>

Manifestasi sistemik meliputi peningkatan ringan enzim hati, manifestasi usus dan paru dengan pengelupasan epitel. Kematian terjadi pada 10% pasien dengan SSJ dan lebih dari 40% pasien dengan NET, terutama karena sepsis atau keterlibatan paru. Tingkat keparahan dan prognosis SSJ/NET dinilai berdasarkan SCORTEN (*Score of Toxic Epidermal Necrosis*) dalam waktu 24 jam setelah pasien masuk. Skor ini mencakup tujuh faktor independen yang setara, kemungkinan kematian meningkat seiring dengan meningkatnya skor. Faktor-faktornya adalah: (1) usia ( $\geq 40$  tahun), (2) detak jantung ( $\geq 120$  kali/menit), (3) penyakit keganasan yang mendasarinya, (4) pengelupasan  $\geq 10\%$  luas permukaan tubuh pada hari pertama, (5) serum urea ( $\geq 10$  mmol/l), (6) serum

bikarbonat ( $< 20$  mmol/l), dan (7) serum glukosa ( $\geq 14$  mmol/l).<sup>35-37,41</sup>

Perlengketan mukosa adalah komplikasi yang paling sering terjadi. Simblefaron dengan entropion dan trikiasis merupakan komplikasi dramatis bagi pasien. Kulit biasanya sembuh dengan jaringan parut dan hiper atau hipopigmentasi yang berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Histopatologi menunjukkan pengelupasan epidermis yang luas akibat apoptosis keratinosit di ketebalan penuh atau hampir penuh epidermis, dermis biasanya memperlihatkan sedikit infiltrat limfohistiositik superfisial.<sup>35-37</sup>

Obat-obatan bertanggung jawab sekitar 70% kasus SSJ dan NET, yang berisiko tinggi yaitu antibiotik sulfonamida, antikonvulsan, OAINS-oksikam, alopurinol dan nevirapin.<sup>35-38</sup> Obat analgesik beresiko terhadap kejadian SSJ/NET, diantaranya yang pernah dilaporkan paling banyak akibat asetaminofen / parasetamol.<sup>42</sup> SSJ/NET dapat terjadi selama siklus pengobatan pertama, tidak tergantung dosis, dan terjadi empat hari sampai empat minggu setelah permulaan obat penyebab. Pada sepertiga kasus sisanya, infeksi dapat bertindak sebagai pemicu sementara beberapa kasus mungkin bersifat idiopatik. Faktor risiko meliputi kejadian bersama

dengan infeksi HIV, radioterapi, limfoma, leukemia dan LE sistemik.<sup>35-38</sup>

Pilihan pengobatan yang direkomendasikan untuk penatalaksanaan SSJ/NET sebagai berikut, diurutkan dari yang paling sering diterapkan :<sup>43</sup>

1. Kortikosteroid : yang telah digunakan yaitu metilprednisolon 1-4 mg/kg/hari hingga 600 – 1.000 mg/hari), prednisolone 0,5 – 1 mg/kg sampai 200 – 400 mg/hari), dan deksametason.
2. Immunoglobulin intravena : dosis 1 g/kg/hari intravena selama 4 jam untuk 3 hari dalam waktu 48-72 jam sejak kemunculan bula. Jika telah lewat 72 jam, pasien tetap secara aktif mengalami lesi baru, terapi ini tetap berguna. Harganya yang mahal membatasi penggunaannya. Risiko efek samping yang dilaporkan yaitu tromboembolisme, hemolisis, symptom vasomotor, reaksi anafilaktik, dan gagal ginjal akut.
3. Siklosporin : dosis 6 mg/kg/hari menghambat sel CD8, sehingga kerusakan luas epidermis dapat berkurang, selain itu juga dapat memperpendek durasi aktif penyakit dalam 24-36 jam dan waktu untuk reepitelisasi sempurna.
4. Siklofosfamid : digunakan 300 mg/hari secara intravena, diturunkan 100 mg/hari dalam 6 hari pada pasien dengan



hasil yang baik. Siklosporin ditemukan mempunyai hasil yang lebih baik dibandingkan dengan siklofosfamid.

5. Plasmaferesis : telah digunakan sebagai pertukaran harian sampai 24 jam telah berlalu setelah erupsi lepuh baru.
6. N-asetilsistein : telah digunakan pada dosis 300 mg/hari dan ditemukan dapat mengurangi waktu untuk reepitelisasi.
7. Pentoksifilin : telah digunakan pada beberapa pasien berdasar pada perannya dalam menginhibisi TNF- $\alpha$ .
8. Terapi denyut deksametason : pada sebuah penelitian yang dilakukan di Belanda, deksametason awalnya diberikan sebagai pulsasi deksametason/siklofosfamid dan kemudian siklofosfamid ditarik dan pasien diberi deksametason 1,5 mg/kg selama 3 hari. Dari 12 pasien, 1 meninggal (dengan prediksi angka kematian SCORTEN 4). Lesi stabil dalam 2,3 hari dan reepitelisasi dalam 13,9 hari.
9. Infliximab dosis tunggal 5 mg/kg.
10. Takrolimus : telah digunakan pada dosis 0,12 mg/kg/hari selama 4 hari diikuti penurunan dosis dalam 2 hari. Obat ini sangat efektif dari segi biaya dan modalitas terapi yang aman dan ditemukan efektif untuk SSJ.NET, meskipun masih memerlukan penelitian untuk sejumlah besar pasien untuk membuktikan peran terapeutiknya.

### **2.3.11. Fotosensitifitas**

Gangguan fotosensitifitas kulit mungkin bersifat idiopatik, akibat fotosensitisasi endogen (misalnya porfirin), atau akibat fotosensitisasi eksogen (misalnya obat-obatan). Kombinasi cahaya (ultraviolet atau cahaya tampak) ditambah obat dapat menyebabkan berbagai temuan pada kulit, tapi secara klasik reaksi fotosensitifitas terhadap obat dibagi menjadi dua jenis utama yaitu fototoksik dan fotoalerg. Yang pertama lebih umum terjadi dibandingkan yang kedua.<sup>1,44,45</sup>

#### **A. Fototoksisitas**

Reaksi fototoksik cukup umum terjadi dan biasanya dapat diprediksi. Penyakit ini terjadi segera setelah terpapar radiasi ultraviolet / *Ultraviolet Radiation* (UVR) dan sering bergantung pada dosis obat dan/atau UVR. Terdapat interaksi langsung UVR dengan obat (atau metabolitnya) di dalam kulit sehingga terbentuk kondisi yang mengarah pada pembentukan spesies oksigen reaktif, hal ini bertanggung jawab atas kerusakan sel.<sup>44</sup>

Secara klinis, reaksi obat fototoksik biasanya menyerupai sengatan matahari yang berlebihan dan terbatas pada area yang terpajan sinar matahari (Gambar 15).<sup>13,44</sup>



**Gambar 15.** Reaksi fototoksik pada pasien yang mendapatkan MTX. Eritema dan bula secara jelas terbatas pada area yang terpajan sinar matahari dan menyerupai efek berlebihan sengatan matahari.<sup>1</sup>

Biasanya diikuti dengan hiperpigmentasi pasca inflamasi. Secara histologis, terdapat keratinosit nekrotik serta derajat edema dan vasodilatasi yang bervariasi serta infiltrat limfositik yang sedikit di dalam dermis.<sup>44</sup>

Fotoonikolisis dan pseudoporfiria merupakan gambaran klinis yang kurang umum. Pada kasus pertama, lempeng kuku terpisah dari dasar kuku beberapa jari, dengan perubahan dasar kuku yang minimal. Kerapuhan, erosi, dan vesikel pada punggung tangan dan wajah terlihat pada pseudoporfiria, tetapi porfirin plasma normal.<sup>44</sup>

Obat yang paling umum menyebabkan reaksi fototoksik mengandung struktur kimia berbentuk cincin yaitu doksisisiklin, kuinolon, OAINS, diuretik tiazid, amiodaron, vorikonazol, klorpromazin, dan vemurafenib. Pseudoporfiria paling sering dikaitkan dengan naproksen. Untuk obat dengan waktu paruh yang pendek, pemberian obat pada malam hari mungkin cukup untuk menurunkan risiko fototoksitas di bawah ambang batas klinis.<sup>44</sup>

## **B. Fotoalergi**

Reaksi fotoalergi terjadi akibat hipersensitivitas seluler terhadap alergen yang diaktifkan atau dihasilkan oleh efek cahaya pada suatu obat (atau metabolitnya). UVR diperlukan untuk mengubah obat menjadi senyawa aktif secara imunologis (fotoalergen) untuk mencetuskan respon imun. Reaksi-reaksi ini dapat dipertahankan tanpa adanya paparan sinar matahari yang berlebihan.

Erupsi fotoalergi lebih bersifat kronis dibandingkan reaksi fototoksik. Secara klinis, lesi terasa gatal dan menyerupai dermatitis atau liken planus terutama berada di lokasi yang terkena sinar matahari tetapi dapat meluas ke daerah yang tidak terkena sinar matahari (Gambar 16).<sup>44,45</sup>



**Gambar 16.** Erupsi obat fotolikenoid akibat hidroklorotiazid. Lesi dominan pada permukaan ekstensor lengan bawah.<sup>1</sup>

Paparan kronis terhadap obat-obatan fotoalergi, dapat menyebabkan fotosensitifitas ekstrem yang bertahan selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun setelah obat yang menyebabkannya dihentikan (termasuk dalam spektrum dermatitis aktinik kronis). *Phototesting* dapat berguna dalam evaluasi klinis.

Golongan obat yang umumnya dikaitkan dengan reaksi fotoalergi yaitu diuretik tiazid, antibiotik sulfonamid, sulfonilurea, dan fenotiazin, yang semuanya mengandung gugus sulfur. Obat tambahan yang telah dilaporkan sebagai

fotoalergen yaitu kina, antidepresan trisiklik, griseofulvin, dan OAINS.<sup>44,45</sup>

Keberhasilan penatalaksanaan reaksi obat fotosensitif sering kali menghadirkan tantangan bagi dokter kulit. Komponen yang paling vital adalah penyuluhan intensif yang memberikan informasi detail mengenai obat pencetus, peran sinar UV dan paparan sinar matahari, serta tindakan pencegahan apa yang diperlukan. Hal ini dapat mencakup perubahan pekerjaan dan menghindari sinar matahari tengah hari, penggunaan lapisan plastik pelindung pada jendela, dan kaca depan. Fotoproteksi adalah pengobatan andalan dan disarankan untuk mengenakan pakaian tenunan rapat yang menutupi sebagian besar tubuh dan penggunaan payung secara reguler mungkin disarankan. Sangat penting untuk merekomendasikan tabir surya yang memadai untuk memberikan perlindungan UVA selain UVB dan cahaya tampak karena radiasi UVA terutama diduga menyebabkan reaksi obat fototoksik dan fotoalergi. Tabir surya yang mengandung avobenzon, titanium dioksida, dan zink oksida lebih efektif menghalangi radiasi UVA.<sup>46</sup>

Pasien dengan gejala dapat diresepkan antihistamin untuk membantu meminimalisasi gatal dan kortikosteroid potensi tinggi. Steroid sistemik jangka pendek setara prednisone 1 mg/kg selama 1-2 minggu dapat dimulai untuk reaksi akut dan berat.<sup>46</sup>

### 2.3.12. Reaksi Simping Obat yang Melibatkan Rambut, Mukosa dan Kuku

#### A. Rambut

Sejumlah besar obat menyebabkan rambut rontok dengan mempengaruhi folikel rambut melalui dua mekanisme utama: *anagen effluvium* (penghentian fase aktif pertumbuhan secara tiba-tiba) dan *telogen effluvium* (peningkatan jumlah rambut dalam fase istirahat). Pada *anagen efluvium*, kerontokan rambut terjadi dalam waktu 2 hingga 3 minggu setelah pemberian obat seperti pada kemoterapi sitotoksik, sedangkan pada *telogen effluvium*, biasanya terdapat penundaan selama 2 hingga 4 bulan. Secara klinis, keduanya merupakan alopesia difus tanpa jaringan parut.

Rambut rontok biasanya dapat disembuhkan setelah penghentian obat yang menyebabkannya. Diagnosis *telogen effluvium* akibat obat bisa jadi sulit, dan memerlukan observasi terhadap perbaikannya setelah obat yang dicurigai dihentikan. Daftar obat yang menyebabkan alopesia dapat dilihat pada Tabel 14.<sup>1,3</sup>

**Tabel 14.** Obat penyebab alopesia. Obat yang tersering menjadi penyebab dicetak tebal.<sup>1</sup>

|                |  |
|----------------|--|
| <b>Fase</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Amfetamin</li></ul>  |
| <b>telogen</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Antikoagulan : heparin &gt; warfarin</li><li>• Antikonvulsan : karbamazepin, asam valproat, fenitoin, lamotrigin</li></ul> |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Fase anagen</b> | • Antidepresan : imipramin, desipramin, maprotilin, fluoksetin             |
|                    | • Antihipertensi :   |
|                    | – <b>Beta bloker</b> : timolol, propranolol                                |
|                    | – Penghambat ACE : kaptopril, enalapril, ramipril                          |
|                    | – Diuretik : spironolakton   |
|                    | • Antimikroba : terbinafin, gentamisin, tiamfenikol, flukonazol, isoniazid |
|                    | • Antitiroid : karbamazol, tiourasil                                       |
|                    | • Kolkisin   |
|                    | • <b>Interferon</b>  |
|                    | • Antikolesterol : klofibrat, kolestiramin                                 |
|                    | • <b>Litium</b>  |
|                    | • OAINS: piroksikam, naproksen, indometasin, ibuprofen                     |
|                    | • Kontrasepsi oral (diskotinu)   |
|                    | • <b>Retinoid</b>  |
|                    | • Lainnya : alopurinol, simetidin, L-dopa, buspiron,                       |
|                    | • Obat antikanker  |
|                    | • Arsen, emas, talium, bismut  |

## B. Ulkus mukosa

Stomatitis dengan erosi dan ulkus dapat terjadi sebagai bagian dari sindrom mukokutaneus akibat obat (misalnya FDE, SSS/NET) atau sebagai efek samping kemoterapi. Stomatitis ulseratif juga telah diamati dengan metamazol, fenilbutazon, bifosfonat, penghambat kalsineurin oral, D-penisilamin, dan garam emas. Selain itu, reaksi alergi terhadap bahan gigi dan paparan logam seperti klorida bermerkuri atau sulfat tembaga dapat menyebabkan stomatitis. Sebuah tinjauan literatur yang berfokus pada ulkus mukosa akibat obat mengidentifikasi delapan senyawa sebagai penyebab yaitu asam niflumet



(analgesik topikal), kaptopril, nikorandil, antikoagulan fenindion, piroksikam, garam emas, fenobarbital, dan natrium hipoklorit (antiseptic topikal). Iritasi kontak dari urin yang mengandung obat-obatan seperti foskarnet dapat menyebabkan ulserasi penis.<sup>1,3</sup>

### **C. Kuku**

Perubahan pada kuku terjadi lebih lama dari kelainan yang timbul pada rambut, bisa hingga beberapa minggu setelahnya. Kelainan yang terjadi berupa pigmentasi kuku yaitu perubahan warna menjadi kecoklatan atau kehitaman (melanonikia), kekuningan akibat obat dengan gugus tiol, kehijauan akibat terapi topikal dengan ditranol, garis Beau, kuku rapuh, paronikia (akibat isotretinoin, selumetinib, bevacizumab), onikolisis (akibat adriamisin, sorafenib), fotoonikolisis (akibat tetrasiklin, kloramfenikol, fluorokuinolon, dan obat antikanker).

Tatalaksana tergantung kelainan yang terjadi, pada umumnya penghentian atau pengurangan dosis obat penyebab perlu dipertimbangkan. Pasien yang mendapat pengobatan fototerapi dapat diedukasi untuk menghindari paparan intens matahari, pada perempuan dapat memakai kuteks kuku berwarna opak untuk melindungi kuku dari sinar matahari. Hindari trauma pada jaringan sekitar kuku saat menggunting

kuku. Tindakan *manicure* / *pedicure* sebaiknya dikurangi untuk menghindari paronikia. Paronikia dapat diobati dengan kombinasi obat kortikosteroid dan antibiotik. Pemberian suplemen biotin 10 mg/hari dapat memperbaiki kondisi kuku yang rapuh.<sup>47</sup>

### **2.3.13. Reaksi Kulit Akibat Obat Lainnya**

#### **A. Erupsi akneiformis (termasuk folikulitis)**

Erupsi akneiformis mewakili 1% dari erupsi kulit akibat obat. Secara klinis, papul, pustul dapat terlihat terutama pada wajah dan badan bagian atas, area yang sama dengan jerawat. Komedo biasanya tidak ada kecuali androgen sebagai penyebabnya. Jarak waktu antara paparan obat dan erupsi akneiformis bergantung pada agen penyebab. Obat-obatan utama yang terlibat dalam erupsi akneiformis yaitu kortikosteroid, androgen, hidantoin, litium, halogenida, dan kontrasepsi oral (lebih sering yang mengandung progestin dengan efek mirip androgen).<sup>48</sup>

#### **B. Nekrosis kulit akibat antikoagulan**

Nekrosis kulit yang disebabkan oleh antikoagulan adalah reaksi langka yang berpotensi mengancam jiwa yang disebabkan oleh warfarin atau heparin. Nekrosis akibat warfarin biasanya dimulai 2 sampai 5 hari setelah permulaan terapi dan bertepatan dengan penurunan awal fungsi protein C

. Satu dari setiap 10.000 orang yang menerima warfarin akan mengalami efek samping ini, dengan perempuan paruh baya yang mengalami obesitas dan mereka yang memiliki kekurangan protein C secara hereditas berada pada risiko tertinggi.

Secara klinis, plak eritematosa yang nyeri berkembang menjadi lepuh hemoragik dan ulkus nekrotik sebagai akibat dari infark iskemik. Lokasi yang paling umum terkena adalah payudara, paha, perut, dan bokong. Terapi termasuk penghentian warfarin dan pemberian vitamin K, heparin (sebagai antikoagulan), dan infus konsentrat protein C secara intravena.<sup>25,49</sup>

Nekrosis kulit disebabkan oleh heparin akibat adanya antibodi yang berikatan dengan kompleks heparin dan faktor trombosit 4 dan menginduksi agregasi dan konsumsi trombosit. Selain trombositopenia relatif, heparin dapat menyebabkan trombosis dan nekrosis kulit, baik di tempat suntikan maupun di tempat yang jauh (Gambar 17) serta di organ dalam (misalnya sistem saraf pusat).<sup>1,25,49</sup>



**Gambar 17.** Onset akut bercak keunguan gelap, retiformis dengan vesikel diatasnya pada lipatan siku kiri pasien dengan trombositopenia akibat heparin<sup>25</sup>

Hal ini kadang-kadang disebut trombositopenia dengan sindrom trombosis sebagai akibat heparin. Penghentian heparin dan pemberian antikoagulan, seperti argatroban atau danaparoid, dianjurkan. <sup>1,25,49</sup>

### C. Reaksi granulomatosa

Reaksi obat granulomatosa dapat menyerupai dermatitis granulomatosa interstisial dan granuloma anuler. Selain itu, reaksi sarkoidal dapat terlihat pada pasien dengan infeksi hepatitis C yang menerima interferon- $\alpha$  dan ribavirin.<sup>1,50,51</sup>



**Gambar 18.** Gambaran lesi makula dan plak eritematosa lunak, berbatas tegas pada dermatitis granulomatosa interstisial<sup>30</sup>

### D. Lupus Eritematosus (LE) akibat obat

Sejumlah obat dapat menyebabkan LE sistemik dan LE kulit, yang tersering adalah LE kulit subakut. Pada kasus pertama, pasien mungkin mengalami demam, malaise, poliartritis, dan serositis akibat obat seperti hidralazin dan prokainamida, tetapi yang terkait LE kulit akut jarang terjadi.

Gejala biasanya muncul setidaknya satu bulan setelah permulaan pengobatan dan membaik dalam beberapa hari hingga minggu setelah penghentian obat penyebab, lesi kulit LE subakut terkadang lebih persisten.

Patogenesis LE sistemik yang diinduksi obat belum dipahami dengan baik, tapi salah satu kemungkinannya adalah metabolit obat yang reaktif berinteraksi dengan histon inti, dapat bertindak sebagai hapten dan mengaktifkan kaskade komplemen. LE sistemik akibat obat ditandai dengan adanya antibodi antihiston pada 95% kasus, antibodi ini tidak spesifik dan dapat ditemukan pada pasien LE sistemik idiopatik. Antibodi terhadap DNA beruntai ganda biasanya tidak ada. Serokonversi dari negatif menjadi positif pada antibodi antinuklear saja tidak cukup untuk menghentikan pengobatan tertentu, melainkan bila timbul gejala, obat yang menyebabkannya harus dihentikan. Antibodi antinuklear dapat bertahan selama 6 hingga 12 bulan.

Pada LE kulit subakut akibat obat, antibodi anti-SSA/Ro dan anti-SSB/La sering ditemukan dan temuan pada kulit dan histologis tidak dapat dibedakan dari yang terlihat pada bentuk penyakit idiopatik. Dokter harus meninjau secara hati-hati semua pengobatan pada pasien dengan diagnosis LE kulit subakut, khususnya terbinafin, diuretik tiazid, penghambat

pompa proton, dan penghambat saluran kalsium. Pasien yang mendapat pengobatan penghambat TNF- $\alpha$  dapat mengalami lesi kulit LE kulit kronis (diskoid), subakut, atau akut serta antibodi antinuklear dan anti-DNA.<sup>1,3</sup>

#### **E. Reaksi Obat Limfomatoid**

Reaksi ini memiliki nama lain reaksi obat pseudolifomatosa atau hiperplasia limfoid kulit akibat obat. Reaksi obat limfomatoid mempunyai mekanisme biologis yang ringan dan tidak memenuhi kriteria limfoma non-Hodgkin.

Reaksi obat limfomatoid berkembang secara diam-diam selama beberapa bulan atau bahkan bertahun-tahun setelah pemberian awal obat penyebabnya. Lesi kulit bisa soliter atau multipel, terlokalisasi atau umum, dan terdiri dari papul, plak, atau nodul eritematosa keunguan (Gambar 19).



**Gambar 19.** Limfositoma kutis akibat obat

Tumor dalam jumlah banyak yang tersebar luas jarang terjadi, seperti eritroderma yang menyerupai sindrom Sézary. Sering terdapat limfadenopati, tetapi hal ini mungkin merupakan satu-satunya temuan.

Secara histologis, infiltrat limfositik padat terlihat di dalam dermis yang menyerupai limfoma sel T atau B. Pada beberapa pasien, infiltrat limfositik berbentuk pita, menyerupai mikosis fungoides. Inti atipikal dengan garis serebriformis dan epidermotropisme juga dapat diamati. Hiperplasia limfoid atipikal juga dapat diamati.



Lesi hilang dalam beberapa minggu hingga bulan setelah penghentian obat yang menyebabkannya. Mayoritas reaksi obat limfomatoid telah dilaporkan dengan antikonvulsan (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin), antipsikotik (klorpromazin, prometazin), imatinib, dan antagonis reseptor angiotensin II.<sup>1,3</sup>

#### **F. Perubahan pigmentasi**

Hiperpigmentasi kulit akibat obat dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme, yaitu: (1) peningkatan produksi melanin; (2) pengendapan obat atau metabolitnya – terkadang menjadi kompleks dengan melanin atau besi dan dalam beberapa kasus, lebih baik digambarkan sebagai perubahan warna; dan (3) perubahan pasca inflamasi. Hiperpigmentasi mungkin lebih tampak jelas di area yang terkena sinar matahari. Obat-obatan yang paling sering menyebabkan hiperpigmentasi (atau perubahan warna) kulit termasuk minosiklin, antimalaria, amiodaron, kontrasepsi oral, imipramin, agen kemoterapi, dan klofazimin. Paparan logam berat seperti perak dan emas serta arsenik juga dapat menyebabkan penggelapan kulit, dan bleomisin dapat menyebabkan hiperpigmentasi “flagelata” linier.

Hipopigmentasi dapat terjadi akibat penggunaan kronis beberapa obat topikal, termasuk asam retinoat dan

kortikosteroid; depigmentasi terutama berhubungan dengan penggunaan monobenzil eter hidrokuinon dan imiquimod atau paparan terhadap katekol, fenol, dan kuinon (misalnya leukoderma kontak atau akibat kerja). Hipopigmentasi kulit dapat terjadi akibat penghambat tirosin kinase oral, khususnya imatinib dan kabozantinib.

Beberapa obat mampu mengubah warna rambut. Misalnya, klorokuin, imatinib, dasatinib, dan sunitinib dapat menyebabkan pencerahan atau bahkan depigmentasi. Imatinib juga dapat menyebabkan penggelapan rambut.<sup>1,3</sup>

#### **G. Psoriasis akibat obat**

Obat-obatan mungkin berhubungan dengan presipitasi atau eksaserbasi psoriasis. Suatu obat dapat mempengaruhi pasien dengan psoriasis dalam beberapa cara: (1) memperburuk psoriasis yang sudah ada sebelumnya; (2) induksi lesi psoriasis pada kulit yang secara klinis normal pada penderita psoriasis; (3) presipitasi psoriasis *de novo*; dan (4) berkembangnya resistensi pengobatan. Selain itu, pada lokasi yang terkena reaksi obat kulit lainnya (misalnya eksantematos), lesi psoriasis dapat muncul sekunder akibat fenomena Koebner, dan plak dapat terbentuk pada area suntikan interferon.

Manifestasi klinis dari psoriasis akibat obat mencakup spektrum psoriasis, mulai dari plak terbatas atau menyeluruh

hingga eritroderma dan pustulosis pada telapak tangan dan telapak kaki. Perubahan kuku dan keterlibatan kulit kepala juga dapat terlihat.

Berbagai macam obat telah terlibat dalam induksi atau eksaserbasi psoriasis. Obat yang memiliki hubungan sebab akibat yang paling kuat adalah litium,  $\beta$ -bloker, OAINS (oral dan topikal), penghambat TNF- $\alpha$ , dan interferon.

Lesi psoriasis yang disebabkan oleh obat biasanya mereda dalam beberapa minggu hingga beberapa bulan setelah penghentian obat penyebab. Erupsi psoriasiformis, yaitu pustulosis palmoplantar, mungkin lebih persisten pada pasien yang menerima penghambat TNF- $\alpha$ .<sup>1,3</sup>

## 2.4. PENDEKATAN DIAGNOSIS

Pendekatan logis dimulai dengan deskripsi akurat mengenai lesi kulit dan distribusinya, serta tanda dan gejala terkait (Tabel 15).<sup>1</sup>

**Tabel 15.** Pendekatan logis untuk menentukan penyebab erupsi obat<sup>1,52</sup>

| <b>Penilaian obat yang bertanggung jawab</b> |   |
|--|---|
| <b>Karakteristik klinis</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesi primer (misalnya urtikaria, papul eritematosa, pustul, papul purpura, vesikel atau bula)</li> <li>• Distribusi dan jumlah lesi</li> <li>• Keterlibatan mukosa membran, edema wajah</li> <li>• Tanda dan gejala terkait, demam, pruritus, pembesaran kelenjar limfe, keterlibatan viseral</li> </ul> |
| <b>Faktor kronologis</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Catat semua obat yang pernah dikonsumsi pasien (termasuk obat bebas dan pelengkap) dan tanggal pemberian</li> <li>• Tanggal erupsi</li> </ul>  |

|                     |              |  |
|---------------------|--------------|--|
| <b>Mencari data</b> | <b>pusat</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interval waktu antara pemberian obat (atau pemberian ulang obat) dan erupsi kulit</li> <li>• Respons terhadap penghapusan obat yang dicurigai</li> <li>• Pertimbangan eksipien (misalnya minyak kacang kedelai)</li> <li>• Respons terhadap uji provokasi</li> <li>• Penelitian bibliografis (misalnya PubMed, Micromedex, Litt's Drug Eruption dan Pusat Data Reaksi)</li> <li>• Daftar Peringatan Obat atau MedWatch</li> <li>• Data yang dikumpulkan oleh perusahaan farmasi</li> <li>• Pada kasus obat yang paling baru dirilis, ekstrapolasi berdasarkan pada golongan obat khususnya obat pertama yang dirilis dalam golongan tersebut</li> </ul> |
|---------------------|--------------|--|

Data mengenai semua obat yang diminum pasien, termasuk resep, obat bebas / tanpa resep, dan pengobatan alternatif, serta tanggal pemberian dan dosis perlu dikumpulkan. Kronologi pemberian obat sangat penting (Tabel 16).<sup>1</sup>

**Tabel 16.** Karakteristik mayor erupsi yang disebabkan obat<sup>1</sup>

| <b>Manifestasi klinis</b> | <b>Persentase yang disebabkan obat</b> | <b>Jarak waktu</b> | <b>Mortalitas</b> | <b>Obat penyebab</b>   |
|---------------------------|--|--------------------|-------------------|--|
| Erupsi eksantematosa      | Anak : 10-20%<br>Dewasa :50-70%        | 4-14 hari          | 0 %               | Aminopenisilin<br>Sulfonamida<br>Sefalosporin<br>Antikonvulsan (aromatik)<br>Alopurinol<br>Abakavir<br>Nevirapin |
| Urtikaria                 | < 10%                                  | Menit sampai jam   | 0 %               | Penisilin<br>Sefalosporin<br>OAINS   |

|               |          |   |           |  |
|---------------|----------|---|-----------|--|
| Anafilaksis   | 30%      | Menit sampai jam  | 5 %       | Antibodi monoklonal<br>Media radiokontras*   |
| FDE           | 100%     | Paparan pertama : 1-2 minggu<br>Paparan ulang : < 48 jam, biasanya dalam 24 jam | 0 %       | TMP-SMX<br>OAINS<br>Tetrasiklin<br>Pseudoefedrin**   |
| PEGA          | 70-90%   | < 4 hari  | 1-2%      | Antibiotik $\beta$ -Laktam<br>Makrolid<br>Penghambat kanal kalsium   |
| DRESS<br>DIHS | / 70-90% | 15 – 40 hari  | 5-10%     | Antikonvulsan (aromatik)<br>Lamotrigin (terutama yang kombinasi dengan valproat)<br>Sulfonamida<br>Abakavir<br>Alopurinol<br>Dapson<br>Minosiklin<br>Nevirapin |
| SSJ<br>NET    | 70-90%   | 7-21 hari   | 5%<br>30% | Sulfonamida<br>Antikonvulsan (aromatik)<br>Lamotrigin<br>Alopurinol<br>OAINS<br>Nevirapin  |

\*Sering menyebabkan reaksi anafilaktoid

\*\*Tidak berpigmen

Waktu antara inisiasi obat dan timbulnya erupsi kulit merupakan

elemen kunci dalam mengidentifikasi obat penyebab, karena sebagian besar reaksi yang dimediasi secara imunologis terjadi 8 hingga 21 hari setelah dimulainya pengobatan baru.

Evolusi setelah penghentian obat mungkin membantu, karena erupsi kulit biasanya hilang ketika obat yang dicurigai dihentikan. Penilaian ini mungkin sulit dilakukan pada kasus obat dengan waktu paruh yang lama atau reaksi obat yang “persisten” seperti likenoid dan erupsi fotoalergi atau pemfigus foliaceus yang diinduksi obat dan lupus eritematosus kulit subakut.

Obat yang dicurigai harus ditarik sesegera mungkin. Praktik yang biasa dilakukan adalah menghentikan semua obat yang tidak penting. Dalam beberapa kasus, perlu untuk mempertimbangkan risiko dibandingkan manfaat masing-masing obat dan untuk menentukan apakah obat yang mempunyai efek serupa, tapi bereaksi silang, tersedia sebagai pengganti.<sup>1,3</sup>

Tes diagnostik atau konfirmasi untuk menentukan obat yang bertanggung jawab tidak tersedia, kecuali pemeriksaan terhadap antibodi IgE. Beberapa uji *in vitro* telah dirancang, antara lain uji pelepasan histamin, uji faktor penghambat migrasi, uji toksisitas limfosit, uji transformasi limfosit, dan uji degranulasi basofil. Sensitivitas dan spesifisitas tiap jenis pemeriksaan tersebut belum dinilai andal dengan kontrol yang relevan, sehingga mempunyai keterbatasan dalam konteks klinis.<sup>52,53</sup>

Hasil uji tempel, yang mana obat (biasanya dengan petrolatum atau alkohol sebagai vehikulumnya) dioleskan ke punggung atas selama 48 jam, bervariasi tergantung pada obat yang bertanggung jawab dan jenis erupsi. Tes tusuk dan intradermis dapat dilakukan pada pasien dengan urtikaria dan angioedema, tetapi kontraindikasi pada SSJ/NET karena risiko kekambuhan. Sebagai catatan, pembacaan tes tusuk, intradermis, dan tempel yang tertunda sangat penting dalam kasus erupsi morbilliformis akibat amoksisilin. Secara umum, tes ini, bila positif, dapat membantu dalam mencegah pemberian ulang obat penyebab, dengan pengecualian tes tusuk dan intradermis pada pasien dengan urtikaria dan mungkin tes tempel pada beberapa kelainan (Tabel 17), spesifisitas dan/atau sensitivitasnya rendah.<sup>54</sup>

**Tabel 17.** Manfaat Uji Tempel Untuk Identifikasi Obat Penyebab Pada Erupsi Kulit Karena Obat<sup>1,54</sup>

| <b>Jenis Reaksi Kulit Terhadap Obat</b>   | <b>Persentase Uji Tempel Positif</b> | <b>Keterangan</b>   |
|---|--------------------------------------|---|
| Eksantema fleksural dan intertriginosa simetris terkait obat / <i>Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema</i> (SDRIFE) | 50-80 %                              | Hasil positif paling sering diamati pada antibiotik $\beta$ laktam, klindamisin, eritromisin, pseudoefedrin, agen kontras > alopurinol, anti H1 |
| PEGA  | 50 – 60%                             | Hasil positif paling sering diamati pada antibiotik $\beta$ laktam, dan pristinamisin > karbimazol /  |

|   |           |  |  |
|---|-----------|--|--|
|   |           |  | metamizole, siprofloksasin, klindamisin, diltiazem, metronidazol, morfin, OAINS, dan pseudoefedrin   |
| FDE                                       | > 40 %    |  | Direkomendasikan uji tempel <i>in situ</i> , misalnya di lokasi lesi yang sebelumnya   |
| DRESS                                     | 30 – 60 % |  | Harus dilakukan minimal 6 bulan setelah perbaikan klinis. Hasil positif terutama diamati pada abacavir, karbamazepin, penghambat pompa proton, dan obat antituberculosis |
| Erupsi obat eksantematosa (morbiliformis) | 10 – 40%  |  | Jika uji tempel negatif, uji tusuk dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan positivitas, tergantung keparahan penyakit   |
| SSJ / NET                                 | 10 – 25%  |  | Laporan hasil positif dengan antibiotik $\beta$ laktam, karbamazepin, TMP-SMX, dan pseudoefedrin   |

Uji provokasi berisiko menyebabkan reaksi yang lebih parah, sehingga membatasi penggunaannya untuk alasan etika dan medikolegal. Tingkat kekambuhan tidak 100% dengan uji provokasi (misalnya ada periode refrakter) dan hasil negatif mungkin memberikan rasa aman yang salah. Meskipun dengan keterbatasan ini, pada pasien FDE uji provokasi topikal dapat terbukti membantu.<sup>1,3,52</sup>

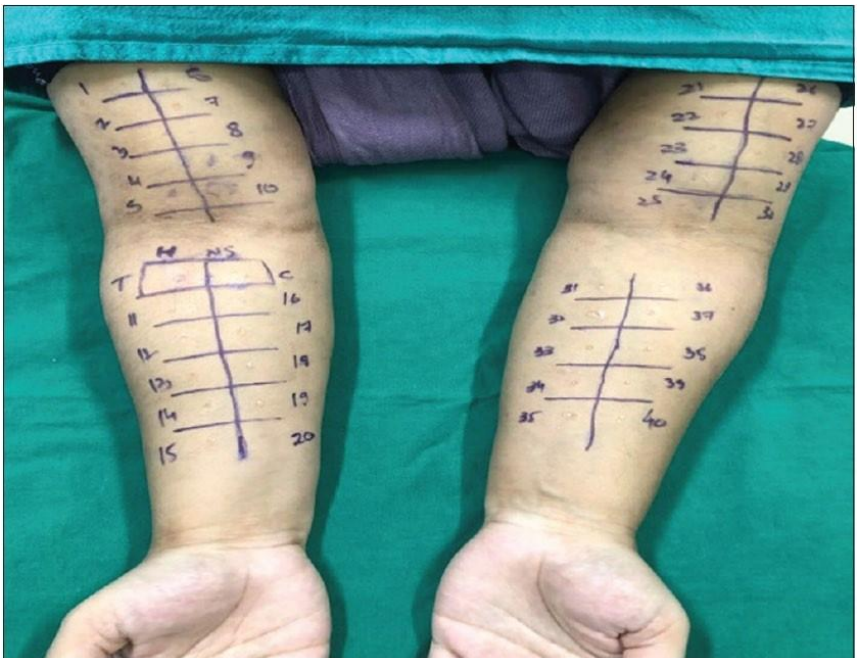
### 2.3.1. Uji Tusuk Kulit

Uji Tusuk merupakan pilihan pertama untuk membantu diagnosis penyakit alergi karena dapat diandalkan, aman, nyaman, murah, invasifnya minimal, dan memiliki keunggulan pada pemeriksaan beberapa alergen. Nilai prediktif positif berkisar



antara 95-100.<sup>55</sup>

Pemeriksaan ini bekerja atas prinsip aktivasi antibodi IgE pada sel mast kulit. Alergen berupa tetesan cairan diletakkan pada permukaan kulit dengan jarak minimal 2 cm dari sisi fleksor lengan bawah. Jarum atau lanset steril dimasukkan ke dalam kulit melalui tetesan, dan jarum tersebut kemudian mendorong alergen ke dalam dermis. Lanset baru digunakan untuk setiap alergen untuk mencegah kontaminasi (Gambar 20)



**Gambar 20.** Pola garis uji tusuk pada bagian fleksor / volar lengan atas dan bawah.<sup>56</sup>

Metode alternatifnya adalah uji intradermal, di mana sejumlah kecil alergen disuntikkan langsung ke dalam dermis menggunakan

sprit dan jarum suntik. Kedua teknik ini memerlukan kontrol positif (histamin) dan kontrol negatif (cairan salin).<sup>55,57,58</sup>

Area uji diperiksa setelah 15 sampai 20 menit untuk mengevaluasi reaksi kulit. Reaksi dikatakan positif apabila terdapat bentol dengan diameter 3 mm atau lebih. Bentol yang lebih besar menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi terhadap alergen, tapi belum tentu gejala alergi yang lebih parah. Bentol yang tidak terbentuk terhadap suatu alergen menunjukkan tidak adanya alergi terhadap alergen tersebut; kontrol positif akan membentuk bentol, sedangkan kontrol negatif tidak akan menimbulkan reaksi apa pun (Gambar 21).



**Gambar 21.** Hasil positif dan negatif pada uji tusuk.<sup>59</sup>

Bentol dan kemerahan yang terbentuk pada kontrol negatif menunjukkan kulit hipersensitif / dermatografisme. Reaktivitas silang dapat terjadi, artinya sensitivitas terhadap satu alergen dapat

menyebabkan reaksi dengan alergen lain meskipun sebelumnya tidak ada paparan.<sup>58,60</sup>

Indikasi uji tusuk kulit pada kasus yang dicurigai akibat RSO terutama pada reaksi tipe cepat / hipersensitivitas tipe I yang diperantarai IgE hanya bila obat alternatif yang dapat digunakan sebagai pengobatan terbatas.<sup>55,57</sup> Uji tusuk yang dilakukan pada kasus RSO selain yang reaksi tipe cepat, pembacaan hasil ditunda setelah 24 jam.<sup>57</sup>

Hal yang perlu diperhatikan dan kontraindikasi uji tusuk kulit sebagai berikut :<sup>55,58,61</sup>

- Pasien yang mendapat pengobatan antihistamin dan antidepresan oral harus menunda minum obat sebelum pemeriksaan (3 hari untuk antihistamin generasi ke-1 dan 10 hari untuk generasi ke-2).
- Steroid topikal harus dihentikan aplikasinya pada area pemeriksaan 2 hingga 3 minggu sebelum pemeriksaan, sedangkan steroid oral / inhalasi dapat dilanjutkan.
- Kontraindikasi untuk dilakukan pada pasien yang pernah mengalami anafilaksis 4 hingga 6 minggu sebelum pemeriksaan
- Uji tusuk pada pasien lansia mungkin tidak akurat karena reaktivitas kulit menurun seiring usia. Pemeriksaan serum IgE mungkin dapat dipertimbangkan sebagai alternatif

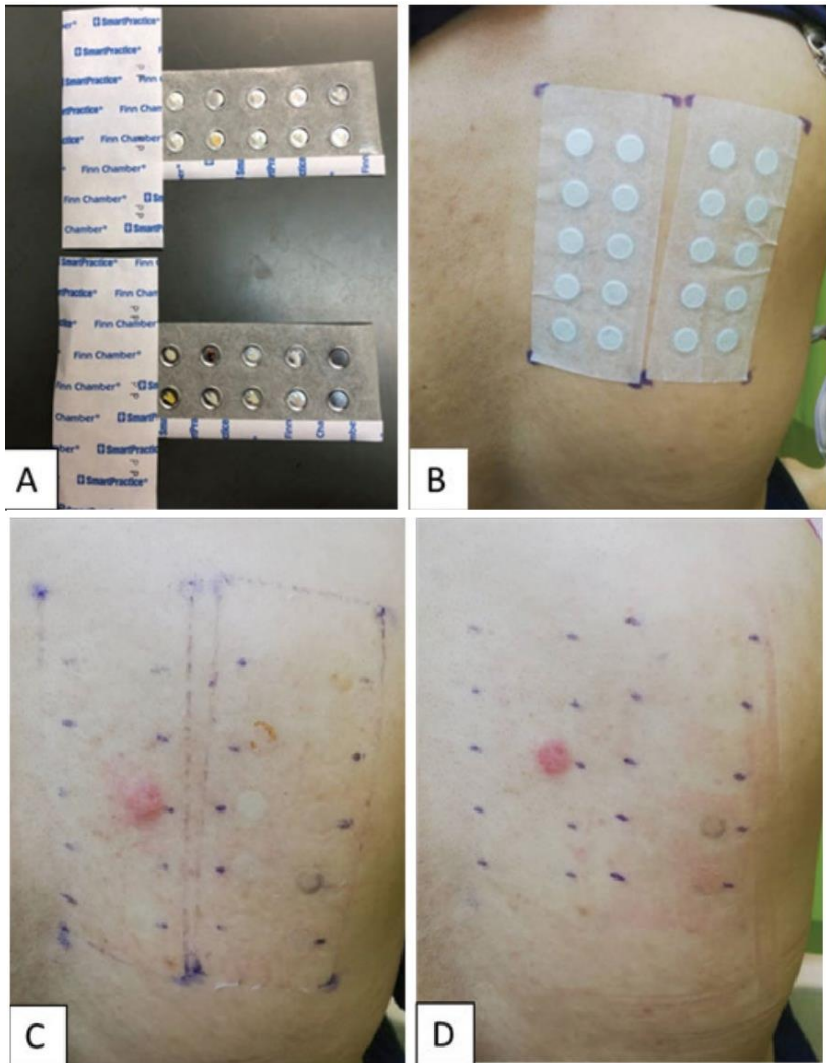
- Pada ibu hamil dan anak usia dibawah 2 tahun sebaiknya uji tusuk kulit ditunda.
- Selama pemeriksaan memiliki kemungkinan kecil terjadinya anafilaksis, sehingga harus dilaksanakan atas pengawasan tenaga medis professional dan ketersediaan fasilitas resusitasi kedaruratan.

### **2.3.2. Uji Tempel**

Uji Tempel merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendeteksi reaksi hipersensitivitas tipe 4 / tipe lambat dengan spesifisitas dan sensitivitas antara 70 -80%. Uji tempel mempunyai rangkaian alergen yang berbeda dari uji tusuk, dan terdapat sekitar 35 hingga 80 alergen yang tersedia secara komersial. Produk milik pasien sendiri, seperti kosmetik, perlengkapan mandi, dan produk rambut, juga dapat diuji menggunakan uji tempel. Alergen yang akan diuji dipilih berdasarkan riwayat dan kecurigaan yang dialami pasien.<sup>54,62,63</sup>

Alergen diletakkan dalam ruang kecil aluminium atau polietilen berukuran diameter 8 mm dan kedalaman 0,55 mm, dan ditempelkan pada kulit punggung. Alat tempel dilepas setelah 48 jam, dan pembacaan pertama didokumentasikan. Pembacaan kedua (terakhir) dilakukan setelah 96 jam. Pembacaan ketiga pada hari ke 7 mungkin diperlukan untuk alergen tertentu, seperti logam, yang memerlukan kontak lebih lama pada kulit sebelum penilaian

dapat dilakukan (Gambar 22).<sup>58,62,63</sup>



**Gambar 22** A. Ruang aluminium yang diisi dengan alergen. B. Alergen ditempel di punggung atas dengan plester hipoalergenik. C. Hasil pemeriksaan pada hari ke 3 menunjukkan reaksi positif terhadap nikel. D. Hasil tes pada hari ke 5 menunjukkan reaksi persisten terhadap nikel, sedangkan reaksi negatif terhadap alergen lainnya tetap ada.<sup>58</sup>

Hasil diinterpretasikan berdasarkan derajat peradangan menggunakan kriteria dari *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG), yaitu menilai ada atau tidak eritema, infiltrat, papul, vesikel atau bula. Reaksi didata sebagai ‘+’ (reaksi positif lemah), ‘++’ (reaksi positif kuat), ‘+++’ reaksi positif sangat kuat. Reaksi dinyatakan meragukan apabila reaksi tidak memenuhi kriteria untuk reaksi positif yang jelas, mungkin hanya suatu reaksi iritasi daripada alergi.<sup>60,62</sup>

Hal yang perlu diperhatikan dan kontraindikasi untuk uji tempel sebagai berikut :<sup>54,58,60</sup>

- Konseling sebelum pemeriksaan adalah hal yang penting karena pasien tidak boleh mandi dan berolahraga selama periode pemeriksaan. Kondisi yang basah dan keringat pada alat tempel dapat menyebabkannya terlepas sehingga pemeriksaan gagal. *Informed consent* dari pasien perlu didapatkan. Pasien juga diinformasikan terkait efek samping yaitu eritema, gatal, hiper- atau hipopigmentasi pada lokasi pemeriksaan. Bula terkadang dapat muncul dan eksim mungkin kambuh. Perubahan warna kulit yang terjadi akan membaik seiring waktu.
- Pemeriksaan harus direncanakan sekitar 6 bulan dari saat terjadinya reaksi alergi yang dicurigai.
- Pasien yang menjalani pengobatan dengan steroid oral dosis

tinggi setiap hari ( $> 10$  mg), steroid injeksi, siklosporin ( $> 2$  mg/kg) atau fototerapi, atau yang dalam satu minggu terpapar matahari berlebihan sebaiknya menunda pemeriksaan karena dapat mempengaruhi hasil. Pasien yang mendapat steroid oral dosis rendah ( $< 10$  mg) dan antihistamin dapat tetap melakukan uji tempel karena kedua obat tersebut diketahui tidak mempengaruhi pemeriksaan.

- Steroid topikal harus dihindari aplikasinya pada lokasi pemeriksaan selama 1 minggu sebelum dan selama pemeriksaan.
- Uji tempel pada ibu hamil perlu ditunda karena perubahan imunologis pada kehamilan dapat mempengaruhi hasil.
- Reaksi positif dapat menyebar dari lokasi pemeriksaan, menyebabkan hasil positif palsu pada area sekitarnya, sehingga interpretasi perlu dilakukan dengan teliti.
- Reaksi iritasi terhadap alergen dapat menyebabkan hasil positif palsu.

### **2.3.3. Uji Serologi IgE**

Pemeriksaan serologi atau darah untuk mendiagnosis alergi berdasarkan pada prinsip dari kadar antibodi IgE yang bersirkulasi terhadap alergen tertentu dalam darah, Tes darah dilakukan menggunakan beberapa teknik, yaitu *radioallergosorbent tests* (RAST) atau *enzyme-linked immunosorbent assay*, tergantung



pada ketersediaan alat.<sup>58,60</sup>

Alergen tunggal atau sekumpulan alergen (antara 36 hingga 54 atau lebih) dapat diuji, dan alergen yang dicurigai akan dipilih dari riwayat pasien. Jumlah alergen yang dipilih untuk pemeriksaan mempengaruhi biaya. Indikasi dilakukan pemeriksaan ini yaitu :<sup>58</sup>

- Uji tusuk kulit tidak tersedia atau alergen yang dicurigai tidak ada pada rangkaian uji tusuk.
- Pasien mempunyai dermatitis luas atau dermatografisme yang dapat menyebabkan positif palsu dengan uji tusuk kulit.
- Pasien tidak dapat berhenti konsumsi antihistamin oral.
- Hasil uji tusuk kulit negatif, tetapi ada riwayat kecurigaan terhadap alergi.
- Ada riwayat anafilaksis terhadap alergen apapun.

## **2.5. TATALAKSANA SECARA UMUM**

Hanya sejumlah kecil erupsi obat yang mengancam jiwa atau menyebabkan gejala sisa yang melumpuhkan. Penatalaksanaan dimulai dengan penghentian obat yang dicurigai sesegera mungkin. Tidak ada uji klinis atau laboratorium yang memungkinkan identifikasi agen penyebab dengan pasti, keputusan untuk menghentikan semua obat yang tidak esensial serta obat yang “berpeluang tinggi”. Penggantian yang tepat juga mungkin diperlukan, misalnya jika fenitoin dihentikan, maka

levetirasetam atau valproat akan diresepkan daripada fenobarbital atau karbamazepin.

Pada erupsi obat ringan, kortikosteroid topikal dan antihistamin mungkin bisa membantu. Dalam kasus “kegagalan kulit akut” seperti pada NET, penatalaksanaan harus dilakukan di unit perawatan intensif khusus. Intervensi suportif meliputi lingkungan yang hangat, koreksi gangguan elektrolit, suplementasi kalori tinggi, dan pencegahan sepsis.<sup>23</sup>

Etiologi imunologi yang diduga sebagai penyebab erupsi obat telah menyebabkan penggunaan kortikosteroid sistemik, imunosupresif, dan terapi antisitokin. Hanya ada sedikit bukti mengenai manfaat kortikosteroid baik sebagai agen pencegahan atau terapi reaksi obat secara umum. Kortikosteroid sistemik mungkin membantu pada pasien dengan reaksi ringan yang terjadi selama pengobatan penyakit parah, kadang-kadang mungkin untuk “mengobati” ruam dan melanjutkan obat yang dicurigai. Belum ada kesepakatan mengenai pendekatan klinis ini dan dalam kasus reaksi yang parah, pemberian kortikosteroid sistemik sebagai tindakan pencegahan mungkin terbukti merugikan. Kortikosteroid dapat memperbaiki manifestasi DRESS pada kulit dan viseral (paru, jantung) dan mungkin dapat menyelamatkan nyawa; tapi, kekambuhan sering terjadi ketika kortikosteroid dikurangi.<sup>23</sup> Terakhir, setelah pemulihan, pasien harus disarankan untuk

menghindari obat yang dianggap bertanggung jawab atas reaksi dan semua senyawa kimia yang terkait.

## **BAB 3**

### **KESIMPULAN**

Reaksi Simping Obat merupakan reaksi hipersensitivitas terhadap obat, yang bermanifestasi utama pada organ kulit. Morfologi erupsi kulit yang terjadi diantaranya yaitu urtikaria, angioedema, eksantematosia, bulosa, vaskulitis, bahkan dapat menimbulkan kelainan pada mukosa, rambut dan kuku.

Reaksi simping obat berat dan berpotensi mengancam nyawa yaitu SSJ-NET, DRESS, PEGA, tidak hanya memiliki dampak jangka pendek tapi juga memiliki konsekuensi jangka panjang komplikasi lanjutan yang muncul setelah terjadinya resolusi dari sebuah episode akut. Dokter spesialis dermatologi venereologi dan estetika harus mempertimbangkan manfaat dan risiko setiap keputusan terapi yang hendak diberikan kepada pasien dengan hati-hati dan harus waspada terhadap potensi kejadian buruk dengan mengenali tanda dan gejalanya sejak dini.

Upaya pencegahan kasus berulang akibat RSO pada pasien dapat dilakukan dengan memberikan edukasi mengenai nama obat, obat yang berpotensi bereaksi silang dan obat alternatif yang aman dikonsumsi kepada pasien. Pasien juga dianjurkan membawa kartu di dalam dompet yang berisi daftar alergi dan/atau intoleransi obat, terutama jika pasien mengalami reaksi yang parah.<sup>1,50</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Valeyrie-Allanore L, Obeid G, Revuz J. Drug Reactions. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4 ed. United States: Elsevier; 2018. p. 348 - 75.
2. Machon N, Lewandowska J, Zdanowska N, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Cutaneous Adverse Drug Reactions (CADRs)-Statistical Analysis of the Causal Relationship between the Drug, Comorbidities, Cofactors, and the Cutaneous Reaction-A Single-Centered Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13).
3. Heelan K, Sibbald C, Shear NH. Cutaneous Reactions to Drugs. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *FITZPATRICK'S DERMATOLOGY* 1. 9 ed. United States: McGraw-Hill Education; 2019. p. 749 - 62.
4. Al Aboud DM, Nessel TA, Hafsi W. Cutaneous Adverse Drug Reaction. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Trevor Nessel declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Wissem Hafsi declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023.
5. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016;43(7):758-66.
6. Tempark T, John S, Rerknimitr P, Satapornpong P, Sukasem C. Drug-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions: Insights Into Clinical Presentation, Immunopathogenesis, Diagnostic Methods, Treatment, and Pharmacogenomics. *Front Pharmacol*. 2022;13:832048.
7. Fan WL, Shiao MS, Hui RC, Su SC, Wang CW, Chang YC, et al. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res*. 2017;2017:3186328.
8. Wang CW, Chung WH, Hung SI. Genetics of Adverse Drug Reactions. *eLS*2017. p. 1-10.
9. Greenberger PA. Drug allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):474-9.
10. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A.

- Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):599-614.
11. Bela S, Mani MA, Veenu J. Drug Induced Urticaria, Angioedema and Pruritus. In: Gupta KL, Martin AM, D'Souza P, Pande S, editors. *IADVL's Textbook on CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS A Comprehensive Guide*. 1 ed. India: Bhalani Publishing House; 2018. p. 173-86.
  12. Aparna P, Inamadar AC. Anaphylaxis and Anaphylactoid Drug Reaction Patterns. In: Gupta KL, Martin AM, D'Souza P, Pande S, editors. *IADVL's Textbook on CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS A Comprehensive Guide*. 1 ed. India: Bhalani Publishing House; 2018. p. 257-65.
  13. Blum AE, Burgin S. Eczematous Drug Eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):349-66.
  14. Muzumdar S, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in adults. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):109-18.
  15. Muzumdar S, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in children. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):119-28.
  16. de Groot AC. Systemic allergic dermatitis (systemic contact dermatitis) from pharmaceutical drugs: A review. *Contact Dermatitis*. 2022;86(3):145-64.
  17. Ernst M, Giubellino A. Histopathologic Features of Maculopapular Drug Eruption. *Dermatopathology (Basel)*. 2022;9(2):111-21.
  18. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):30-40.
  19. Behera SK, Das S, Xavier AS, Selvarajan S. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract (1995)*. 2018;46(3):152-62.
  20. Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):702-11.
  21. Villanueva-Paz M, Niu H, Segovia-Zafra A, Medina-Caliz I, Sanabria-Cabrera J, Lucena MI, et al. Critical Review of Gaps in the Diagnosis and Management of Drug-Induced Liver Injury

- Associated with Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Clin Med*. 2021;10(22).
22. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(3):275-89.
  23. Cho YT, Chu CY. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Immunol Res*. 2017;2017:1503709.
  24. Sasidharanpillai S, Govindan A. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. In: Gupta KL, Martin AM, D'Souza P, Pande S, editors. *IADVL's Textbook on CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS A Comprehensive Guide*. 1 ed. India: Bhalani Publishing House; 2018. p. 280-301.
  25. Guzman AK, Balagula Y. Drug-induced cutaneous vasculitis and anticoagulant-related cutaneous adverse reactions: insights in pathogenesis, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):613-28.
  26. Sharma R, Goyang T, Das A. Drug-Induced Erythema Multiforme and Vasculitis. In: Gupta KL, Martin AM, D'Souza P, Pande S, editors. *IADVL's Textbook on CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS A Comprehensive Guide*. 1 ed. India: Bhalani Publishing House; 2018. p. 233-7.
  27. Ryder ENC, Perkins W. Acute localised exanthematous pustulosis: Case report, review of the literature and proposed diagnostic criteria. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):226-7.
  28. S J. Acute generalized exanthematous pustulosis. In: Vasudevan B VR, editor. *Dermatological Emergencies*. Boca Raton: CRC Press Taylor and Francis Group; 2019. p. 57-60.
  29. Choon SE, Der YS, Lai NLJ, Yu SEE, Yap XL, Nalini NM. Clinical characteristics, culprit drugs and outcome of patients with Acute Generalised Exanthematous Pustulosis seen in Hospital Sultanah Aminah, Johor Bahru. *Med J Malaysia*. 2018;73(4):220-5.
  30. McNamara K, Hughes OB, Strowd LC. Cutaneous drug eruptions including serum sickness-like reaction, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, and drug-induced lupus. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):641-7.
  31. Cheraghlou S, Levy LL. Fixed drug eruptions, bullous drug

- eruptions, and lichenoid drug eruptions. *Clin Dermatol.* 2020;38(6):679-92.
32. Anderson HJ, Lee JB. A Review of Fixed Drug Eruption with a Special Focus on Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9).
  33. Mockenhaupt M. Bullous Drug Reactions. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(5):adv00057.
  34. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):393-9.
  35. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(7):426-39.
  36. Lin CC, Chen CB, Wang CW, Hung SI, Chung WH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(4):373-87.
  37. Neill BC, Seger EW, Ferguson JE, Hooton T, Rickstrew JJ, Rajpara A. SJS/TENN: A Mnemonic for Early Clinical Diagnosis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Kans J Med.* 2021;14:114-5.
  38. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017;390(10106):1996-2011.
  39. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9).
  40. Zhang J, Lei Z, Xu C, Zhao J, Kang X. Current Perspectives on Severe Drug Eruption. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):282-98.
  41. Yacoub MR, Berti A, Campochiaro C, Tombetti E, Ramirez GA, Nico A, et al. Drug induced exfoliative dermatitis: state of the art. *Clin Mol Allergy.* 2016;14(1):9.
  42. Rahmawati YW, Indramaya DM. Studi Retrospektif: Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrosis Epidermal Toksik. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2016;28(2).



43. Chatterjee M, Hemdani R, Rajput GR. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Gupta KL, Martin AM, D'Souza P, Pande S, editors. IADVL's Textbook on CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS A Comprehensive Guide. 1 ed. India: Bhalani Publishing House; 2018. p. 266-79.
44. Balakirski G, Merk HF. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(4):307-16.
45. Crisafulli G, Franceschini F, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Saretta F, et al. Mild cutaneous reactions to drugs. *Acta Biomed*. 2019;90(3-S):36-43.
46. Pandhi D. Phototoxic and Photoallergic Drug Reactions. In: Gupta KL, Martin AM, D'Souza P, Pande S, editors. IADVL's Textbook on CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS A Comprehensive Guide. 1 ed. India: Bhalani Publishing House; 2018. p. 140-9.
47. Wollina U, Abdel-Naser MB. Drug reactions affecting hair and nails. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):693-701.
48. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne Variants and Acneiform Eruptions. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. FITZPATRICK'S DERMATOLOGY 1. 9 ed. United States: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1448-55.
49. Vu TT, Gooderham M. Adverse Drug Reactions and Cutaneous Manifestations Associated With Anticoagulation. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):540-50.
50. Portnoy JM, Pandya A. Drug Allergy. In: Vedanthan PK, Nelson HS, Agashe SN, Mahesh P, Katial R, editors. Textbook Of Allergy For The Clinician. 2 ed. Oxon: Taylor & Francis Group; 2021. p. 387 - 401.
51. Shah N, Shah M, Drucker AM, Shear NH, Ziv M, Dodiuk-Gad RP. Granulomatous Cutaneous Drug Eruptions: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(1):39-53.
52. Copaescu AM, Ben-Shoshan M, Trubiano JA. Tools to improve the diagnosis and management of T-cell mediated adverse drug reactions. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:923991.
53. Copaescu AM, Trublano JA. The assessment of severe cutaneous

- adverse drug reactions. *Aust Prescr.* 2022;45(2):43-8.
54. Woodruff CM, Botto N. The Role of Patch Testing in Evaluating Delayed Hypersensitivity Reactions to Medications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(3):548-61.
  55. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, Di Cara G, Marcucci F, Esposito S, et al. The skin prick test. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32(1 Suppl. 1):19-24.
  56. Chand S, Arora S, Bhatnagar A, Dabas R, Suhag D, Pal R, et al. Skin prick test in chronic idiopathic urticaria: A retrospective analysis. *Medical Journal of Dr DY Patil Vidyapeeth.* 2022;15(3).
  57. Stingeni L, Bianchi L, Tramontana M, Pigatto PD, Patruno C, Corazza M, et al. Skin tests in the diagnosis of adverse drug reactions. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(5):602-21.
  58. Muthupalaniappen L, Jamil A. Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing. *Malays Fam Physician.* 2021;16(2):19-26.
  59. Lote S, Gupta SB, Poulouse D, Deora MS, Mahajan A, Gogineni JM, et al. Role of the Skin Prick Test in Urticaria Patients. *Cureus.* 2022;14(2):e21818.
  60. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100080.
  61. Patel G, Saltoun C. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):366-8.
  62. Goldenberg A, Ehrlich A, Machler BC, Jacob SE. Patch Test Clinic Start-up: From Basics to Pearls. *Dermatitis.* 2020;31(5):287-96.
  63. de Groot AC. Patch Testing in Drug Eruptions: Practical Aspects and Literature Review of Eruptions and Culprit Drugs. *Dermatitis.* 2022;33(1):16-30.

ISBN 978-623-301-445-8 (PDF)



Kementerian Kesehatan Republik Indonesia  
Tahun 2024