

## Alergi Lepuh Obat

Teuku Mamfaluti<sup>1</sup>, Muhammad Reza Febriliant<sup>1\*</sup>, Julia Sari<sup>2</sup>, Sarah Firdausa<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Divisi Alergi dan Imunologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ RSUD Dr. Zainoel Abidin

<sup>2</sup> Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ RSUD Dr. Zainoel Abidin

<sup>3</sup> Divisi Endokrin, Metabolik dan Diabetes, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ RSUD Dr. Zainoel Abidin

---

### ABSTRAK

#### Kata Kunci:

Reaksi obat yang merugikan (Adverse Drug Reaction/ADR) merupakan respons tubuh terhadap obat yang tidak diinginkan dan berbahaya. Dalam banyak kasus, reaksi ini berkaitan dengan kulit. Epidemiologi terkait reaksi obat yang melibatkan kulit telah dilakukan, terutama pada reaksi berat (severe cutaneous adverse reactions/SCAR), sementara penelitian mengenai reaksi ringan masih terbatas. Manifestasi kulit berlepuh melibatkan berbagai mekanisme patofisiologi. Mekanisme autoimun, seperti pemfigus dan pemfigoid, disebabkan oleh antibodi yang merusak adhesi antara sel-sel kulit. Selain itu, reaksi kulit dapat disebabkan oleh vaskulitis, trombosis, dan nekrolisis epidermal. Penyakit kulit berlepuh dapat diklasifikasikan berdasarkan morfologi lepuh dan gambaran klinisnya. Reaksi seperti Fixed Drug Eruption, Eritema Multiforme, dan Akut Generalisata Eksantematosa Pustulosis (AGEP) merupakan beberapa bentuk reaksi kulit yang dapat diinduksi oleh obat-obatan. Reaksi lainnya termasuk Porphyria Cutanea Tarda, Nekrosis Kulit Oleh Antikoagulan, Penyakit Pemfigoid, Pemfigus, dan Drug Reaction with Eosinophilia And Systemic Symptoms (DRESS). Penting untuk mengidentifikasi dan memahami mekanisme serta klasifikasi reaksi obat yang melibatkan kulit guna memberikan penanganan yang tepat kepada pasien. Selain itu, penelitian lebih lanjut mengenai epidemiologi reaksi ringan juga diperlukan untuk memahami prevalensi dan karakteristiknya dengan lebih baik.

---

Korespondensi: febrilianreza@gmail.com (Muhammad Reza Febriliant)

---

---

## ABSTRACT

---

### Keywords:

*An adverse drug reaction (ADR) is the body's response to a drug that is unwanted and dangerous. In many cases, these reactions are skin related. Epidemiology regarding drug reactions involving the skin has been carried out, especially on severe cutaneous adverse reactions (SCAR), while research on mild reactions is still limited. Blistering skin manifestations involve various pathophysiological mechanisms. Autoimmune mechanisms, such as pemphigus and pemphigoid, are caused by antibodies that destroy the adhesion between skin cells. Additionally, skin reactions can be caused by vasculitis, thrombosis, and epidermal necrolysis. Blistering skin diseases can be classified based on the morphology of the blisters and the clinical picture. Reactions such as Fixed Drug Eruption, Erythema Multiforme, and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) are some forms of skin reactions that can be induced by drugs. Other reactions include Porphyria Cutanea Tarda, Skin Necrosis By Anticoagulants, Pemphigoid Disease, Pemphigus, and Drug Reaction with Eosinophilia And Systemic Symptoms (DRESS). It is important to identify and understand the mechanisms and classification of drug reactions involving the skin in order to provide appropriate treatment to patients. In addition, further research on the epidemiology of mild reactions is also needed to better understand their prevalence and characteristics.*

---

## PENDAHULUAN

**D**efinisi reaksi obat yang merugikan (*Adverse Drug Reaction/ADR*) adalah respons terhadap obat yang berbahaya dan tidak diinginkan, dan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia (WHO, 1972). Sebagian besar ADR (80%) bergantung pada dosis dan dapat diprediksi, sedangkan 20% sisanya terjadi secara independen dari dosis yang diminum dan tidak dapat diprediksi. Reaksi ini dimediasi secara imunologis, yang sering disebut sebagai “alergi obat”, melibatkan IgE atau sel T. Sebaliknya, reaksi yang tidak dimediasi secara imunologis disebut “idiosinkratik”.<sup>1</sup> Persentase rata-rata masuk rumah sakit karena ADR adalah 3,5%, sedangkan persentase pasien yang mengalami ADR saat dirawat di rumah sakit adalah 10,1%.<sup>2</sup> Data yang tersedia untuk ADR yang terjadi dan dirawat di luar rumah sakit sangat terbatas.<sup>3</sup>

Sebagian besar ADR bermanifestasi ke kulit, sehingga studi epidemiologi yang dilakukan banyak

berhubungan dengan manifestasi kulit. Akan tetapi, studi ini sering kali terdiri dari berbagai ADR kulit dengan mekanisme dan penampilan klinis yang berbeda. Epidemiologi skala besar yang sistematis telah dilakukan untuk reaksi berat yang melibatkan kulit (*severe cutaneous adverse reactions/SCAR*) sehingga memungkinkan untuk mendapatkan data tentang prevalensi dan demografinya. Sebaliknya, hanya sedikit penelitian mengenai epidemiologi ADR dengan manifestasi kulit yang ringan.<sup>3</sup>

Reaksi obat dengan manifestasi lepuh dapat mengenai beberapa lapisan kulit. *Stevens–Johnson syndrome (SJS)* dan *Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)* merupakan bentuk hipersensitivitas terberat yang menimbulkan lepuh.<sup>4</sup>

## MEKANISME KULIT LEPUH

Penyakit kulit berlepuh adalah penyakit kulit dengan lepuh primer, vesikel dengan diameter <5 mm atau bola dengan diameter >5 mm. Lepuh

merupakan kumpulan cairan di dalam atau di bawah epidermis. Penyakit lepuh yang diinduksi obat dapat terjadi melalui berbagai mekanisme patofisiologi. Kebanyakan reaksi kulit dengan bula oleh obat terjadi melalui inflamasi yang ditimbulkan proses imun.<sup>4</sup>

## Mekanisme Autoimun

### 1. Struktur Epidermis pada Penyakit Kulit dengan Lepuh

Keratinosit di epidermis diikat satu dan lainnya oleh kompleks yang terdiri atas desmosom dan tonofilamen atau sitoplasma yang disebut dari sitokratin di bagian atas stratum spinosum tonophilamen terdiri terutama atas keratin 1 dan 10. Kelemahan struktur antara keratinosit, penyakit dengan bula kongenital (hiperkerastosis epidermis) dapat ditimbulkan oleh kelainan kongenital. Antibodi yang dibentuk terhadap desmoglien merupakan merusak adhesi antara keratinosit yang menimbulkan lepuh intraepidermal (pemfigus). Golongan penyakit ini merupakan <5% dari semua penyakit dengan lepuh.<sup>4</sup>

Pemfigus adalah bentuk penyakit dengan lepuh epidermis didapat yang ditimbulkan oleh auto antibodi yang dibentuk terhadap protein desmosom.<sup>4</sup>(Tabel 1)

### 2. Penyakit dengan Lepuh Didapat yang Mengenai Membran Basal dan Dermis

Ada beberapa penyakit dengan lepuh yang terjadi sekunder dan merusak struktur *Basal Membrane Zone* (BMZ). Seperti halnya dengan lepuh yang mengenai epidermis, antibodi terhadap hemidesmosom dan struktur lain pada BMZ dan dermis dapat memisahkan lapisan kulit dan terjadinya lepuh. Di bagian teratas BMZ, *Lymphoblastic Lymphoma* (LL) dan hemidesmosom mengikatkan keratinosit basal dengan membran basalis.<sup>4</sup>

Meskipun jarang, obat yang diminum dengan jangka waktu lama/ beberapa bulan dapat memacu produksi autoantibodi yang bereaksi dengan molekul adhesi di kulit dan menginduksi kerusakan yang sama seperti pada penyakit autoimun. Antibodi yang mengenal protein penghubung epidermis dan dermis

**Tabel 1. Penyakit yang berhubungan dengan Antibodi dan kerusakan desmososom<sup>4</sup>**

Penyakit	Gambaran klinis dan lokasi	Molekul desmosome utama
Pemfigus	Oral dan superfisial, kaku difus	Desmoglein 1, 3 dan plakoglobin
Pemfigus foliaseus	Lepuh difus superfisial dan menimbulkan krusta	Desmoglein 1
Pemfigus vegetans	Tumbuh, lesi berair di daerah intertiginus	Desmoglein 3
Pemphigus eritematosus	Erupsi berupa kupu-kupu dengan lepuh di daerah malar	Desmoglein 3
Pemphigus parakneoplastik	Eritem multiforme difus yang sakit	Desmoglein 1 dan 2, BP antigen 1 (BP230), plektin, desmoglein 1 dan 3, envoplakin, periplakin

**Tabel 2. Penyakit kulit berhubungan dengan antibodi dan kerusakan struktur membrane basal dan dermis**

Penyakit	Klinis dan lokasi	Molekul membrane basal yang terlibat
Pemfigus bulosa	Lepuh tegang difus	Antigen BP 1 (BP230) dan 2 (BP180)
Herpes gestationis	Lepuh dengan urtikaria dan gatal pada kehamilan akhir	Antigen BP 2 (BP 180)
Epidermolysis bulosa didapat	Kulit rapuh, lepuh di lutut, sikut dan ditempat dengan banyak tekanan	Kolagen dermal Tipe VII
Lupus eritematosus bulosa	Muka dan badan berlepuh dengan LES yang kambuh	Kolagen dermal Tipe VII
LAD	Vesikel tegang di badan, anular	Antigen BP 2 (BP 180) dan 97 KDa

menimbulkan lepuh subepidermal seperti pemfigoid bulosa, penyakit bulosa IgA linear (Tabel 2). Kelainan jenis keratin 5 dan 14 dalam sel basal menimbulkan penyakit dengan lepuh yang ringan (epidermolisis bulosa simpleks)<sup>4</sup>.

### Vaskulitis dan/ atau Trombosis

Vaskulitis dan/ atau trombosis vaskular kulit dapat menimbulkan infark kulit dan perdarahan, kadang disertai lepuh berdarah, nodul dan livedo. Hal ini dapat terjadi di organ internal seperti ginjal, saraf perifer, saluran gastrointestinal atau sendi meskipun lebih sering ditimbulkan infeksi atau penyakit kolagen vaskular dibanding reaksi obat.<sup>4</sup>

### Nekrolisis epidermal

Istilah nekrolisis epidermal menunjukkan adanya nekrosis dan pelepasan epidermis. Lepuh tidak lain adalah eksudat yang terkumpul di bawah epidermis dengan nekrosis. Nekrolisis epidermal merupakan pertanda beberapa penyakit yang terjadi

oleh serangan autoimun terhadap epidermis seperti LES (Lupus Eritematosus Sistemik) kutan hiperakut (jarang terjadi) dan derajat 4 GvHD (*Graft versus Host Disease*). Beberapa diantaranya sering diinduksi obat seperti *fixed drug eruption* (FDE), SJS dan TEN.<sup>4</sup>

## KLASIFIKASI LEPUH

### Klasifikasi Menurut Morfologi Lepuh

Penyakit berlepuh dapat dibagi menjadi lokasi lepuh (Tabel 3). Lepuh Intraepiderma dan subkornea biasanya memiliki atap sangat tipis. Lepuh yang utuh jarang ditemukan dan meninggalkan erosi.<sup>4</sup>

Lepuh subepidermal terjadi diantara epidermis dan dermis memiliki dinding tebal dan dapat berisikan dara. Lepuh di telapak tangan dan kaki biasanya utuh oleh karena stratum korneum yang tebal.<sup>4</sup>

### Klasifikasi Menurut Gambaran Klinis

#### 1. Reaksi Spongiotik Atau Ekzema

Reaksi ekzema dapat terjadi oleh sensitisasi

**Tabel 3 Klasifikasi Penyakit berlepuh<sup>4</sup>**

<i>Fixed Drug Eruption</i>	Degenerasi vakuolar keratinosit basal Keratinisasi sel tunggal Nekrosis sel tunggal Infiltrasi perivascular superfisial dan dalam (limfositosis dan neutrofil) Ekstravasease erosit Inkontinesis pigmen
Eritema multiforme	Degenerasi vakuolar keratinosit basal Keratinisasi sel tunggal Nekrosis sel tunggal Dermatitis interface Infiltrasi perivascular superfisial (Limfositosis) Ekstravasasi eritrosit
TEN	Nekrosis total epidermis Pembentukan lepuh junctional Sedikit infiltrasi sel inflamasi ( <i>empty corium</i> ) Mungkin thrombus di pembuluh darah dermis

kontak atau terjadi de novo. Insidens kontak dengan obat topikal dapat terjadi pada 12% sedang reaksi sistemik karena pajanan sistemik (oral, parenteral, rektal, IV, inhalasi) lebih jarang terjadi. Ekzema oleh reaksi obat mulai dengan gatal difus yang dapat disertai sakit kepala, malaise, demam, mual dan diare<sup>4</sup>.

## 2. Porphyrria Cutanea Tarda

*Porphyrria Cutanea Tarda* (PCT) merupakan sejumlah penyakit hereditas atau didapat yang ditimbulkan oleh penurunan aktivitas enzim uroporfirinogen dekarboksilase hati. Akibatnya porfirin yang berlebihan memacu foto sensitifitas kulit dengan manifestasi berupa lepuh yang mudah pecah, hipertrikosis, dispigmentasi, parut (ciri skleroderma). Berbagai faktor dapat memacu PCT seperti etanol, estrogen, besi, hepatitis, HIV, heksaklorobenzene, klorfenol, hidrokarbon aromatik yang hepatotoksik, hepatotoksin lingkungan dan tumor hati<sup>4</sup>.

## 3. Akut Generalisata Eksantematosa Pustulosis

Kejadian akut generalisata eksantematosa pustulosis (AGEP) hanya dapat diperkirakan secara kasar sebagai satu hingga lima kasus per juta penduduk per tahun di Eropa. Selain itu, tampaknya AGEP lebih sering terjadi di beberapa negara Eropa daripada di negara lain. Alasan yang mungkin adalah ketersediaan obat tertentu dengan risiko tinggi untuk menginduksi AGEP.<sup>3</sup>

Dari 150 kasus AGEP potensial yang dikumpulkan dalam EuroSCAR, 97 kasus divalidasi sebagai “kemungkinan” dan “pasti”. Mayoritas kasus ini (78/97) berasal dari Prancis. Usia rata-rata adalah 56 tahun (kisaran 4-91 tahun), dan 80% dari pasien adalah perempuan. Angka kematian hampir 4% dihitung.<sup>6</sup>

AGEP bermanifestasi berupa ruam skarlatiniform difus yang cepat berkembang disertai pustula-pustula kecil berukuran antara 1-5 mm dalam jumlah besar (>100) dan beberapa bersatu menjadi bula yang dapat timbul di muka (bengkak) yang disertai purpura. Kelainan kulit timbul pada waktu demam tinggi (>38°C) dan pustula yang cepat menghilang

sebelum 7 hari yang kemudian diikuti deskuamasi selama beberapa hari.<sup>4</sup> Reaksinya sering disertai oleh demam dan leukositosis, terutama neutrofilia. Komplikasi jarang terjadi tetapi dapat terjadi pada pasien dengan penyakit yang mendasari dan kondisi medis yang buruk secara keseluruhan.<sup>6</sup>

Gejala AGEP berupa rasa gatal, disertai erupsi yang sakit atau rasa terbakar, difus dan kadang disertai rasa lemah. 17% penderita mempunyai riwayat psoriasis. Mukosa oral terlibat pada 20% kasus. Bila pemicunya dihentikan, erupsi dengan cepat mengering dan terjadi deskuamasi dalam 2 minggu<sup>4</sup>.

Sekitar 90% AGEP disebabkan obat sistemik seperti antibiotik beta laktam, makroid, kotrimoksazol, furosemide, AINS, diltiazem, hidroksi kloroquin, klindamisin, tiklopidin, terbinafin, kemoterapi dosis tinggi, kromium pikolinat, kloramfenikol sulfapiridin, metronidazole, inhibitor protease, progesteron, merkuri, nistatin, amoksisapin, parasetamol klorokuin, proguanil, nifurokasid, lansoprazole, minosiklin, deksametason, provisolin, aspirin, doksisisiklin, furosemid, bufenin, karbamazepin, fenitoin, sulfonamid, dan allopurinol.<sup>4,6</sup> Data dari Registry Jerman dan RegiSCAR menyatakan bahwa aminopenisilin adalah penyebab AGEP yang paling sering terjadi.<sup>7</sup>

## 4. Fixed Drug Eruption

Penelitian yang melaporkan *generalized bullous fixed drug eruption* (GBFDE) sangat terbatas, sehingga data prevalensi tidak tersedia. Kondisi ini jarang dikenali sebagai entitas yang spesifik dan sering tidak dipisahkan dari SJS / TEN.<sup>8</sup> Meskipun biasanya dianggap kurang parah, sebuah studi kasus-kontrol yang membandingkan kasus GBFDE dan kasus SJS/TEN dengan jumlah kulit yang sebanding menunjukkan bahwa angka kematian cukup tinggi pada pasien usia lanjut (22%)<sup>9</sup>. Episode berulang sering terjadi dan dapat menyebabkan keterlibatan kulit yang lebih luas keterlibatan kulit yang lebih luas dan akhirnya meningkatkan risiko kematian.<sup>3</sup>

FDE adalah jenis ekzema numular. Reaksinya khas berupa plak eritema, ekzema atau bula batas

**Table 4 Gambaran dermatopatologi erupsi obat berupa bula<sup>4</sup>**

<i>Fixed Drug Eruption</i>	Degenerasi vakuolar keratinosit basal Keratinisasi sel tunggal Nekrosis sel tunggal Infiltrasi perivascular superfisial dan dalam (limfohistiosit dan neutrofil) Ekstravasease erosit Inkontinesis pigmen
Eritema multiforme	Degenerasi vakuolar keratinosit basal Keratinisasi sel tunggal Nekrosis sel tunggal Dermatitis interface Infiltrasi perivascular superfisial (Limfohistiosit) Ekstravasasi eritrosit
TEN	Nekrosis total epidermis Pembentukan lepuh junctional Sedikit infiltrasi sel inflamasi ( <i>empty corium</i> ) Mungkin thrombus di pembuluh darah dermis

jelas dan plak timbul kembali di tempat yang sama setiap kali obat diberikan. Lesi dapat terjadi di sekitar mulut, anal, genital dan timbul dalam kurang dari 8 jam setelah pemberian obat. Lepuh dapat terjadi di beberapa bagian tubuh yang dapat meluas tetapi tidak berbahaya seperti halnya dengan SSJ dan TEN.

Obat yang sering menimbulkan FDE adalah penisilin, tetrasiklin, sulfonamid, barbiturat, fenolftalein, garam emas, asetaminofen, kontraseptik oral, hidantoin, AINS, metronidazole, betalaktam, laksatif, kotrimoksazol, feprazon, aminofenazonl, antipirin, diazepam, asam mefenamik, sulfadiazin dan sulfatiazole. Bila reaksi membaik, biasanya disertai hiperpigmentasi.<sup>4</sup>

Karbamazepin juga menginduksi GBFDE, terutama bila diberikan berulang kali. Berbeda dengan SJS / TEN, biasanya ada paparan obat sebelumnya yang menginduksi sensitisasi. Latensi waktu antara awal penggunaan obat dan timbulnya reaksi cepat dengan hanya beberapa hari dan bahkan lebih cepat lagi pada kasus yang berulang dengan hanya beberapa jam.<sup>3</sup>

### **5. Nekrosis Kulit Oleh Antikoagulan**

Warfarin dan heparin dapat menginduksi nekrosis kulit pada satu dari 10.000 pasien. Tersering mengenai wanita gemuk yang menimbulkan plak merah yang sakit di mammae, pinggul dan bokong 3 – 5 hari setelah pemberian obat. Bula yang hemoragik dan nekrosis dapat terjadi sehingga memerlukan tindakan bedah. Individu dengan defisiensi protein C merupakan golongan dengan resiko tinggi untuk terjadinya nekrosis.<sup>4</sup>

Warfarin menekan antikoagulan alamiah dan menginduksi hiperkoagulasi yang sementara. Nekrosis heparin khas merupakan reaksi lokal di tempat suntikan dan biasanya nampak sebagai plak purpurik. Nekrosis dipicu oleh trombus, agregasi trombosit dan pembentukan trombus fibrin. Trombositopia sering terjadi, tetapi produk yang dipecah fibrinogen dan fibrin adalah normal. Reaksi diduga terjadi melalui reaksi imun.

### **6. Penyakit pemfigoid**

Penyakit pemfigoid merupakan golongan

penyakit autoimun dengan lepuh seperti pemfigoid bulosa, pemfigoid membran mukosa, pemfigoid gestationes, linear IgA dermatosis dan *lichen planus pemphigoid* yang ditandai oleh penemuan klinis histologi dan imunopatologi yang relatif konsisten. Penderita menunjukkan antibodi terhadap molekul adhesi antara membran basal dan dermis yang dapat ditransferkan pada hewan dan membentuk lepuh.<sup>4</sup>

Pemfigoid terjadi di membran mukosa mata, faring, genital atau anus. Proses jaringan parut dapat menimbulkan adhesi, struktur dan fungsinya yang hilang. Obat-obat yang dapat menimbulkan pemfigoid bulosa adalah furosemid, ACE inhibitor (kaptopril, enalapril), penisilin, klorokin dan sulfasalazine.<sup>4</sup>

### **7. Pemfigus**

Pemfigus adalah kumpulan penyakit autoimun kronik di kulit dan membran mukosa terjadi melalui IgG auto antibodi terhadap molekul adhesi antar sel keratinosit yang menghilangkan adhesi antara sel keratinosit yang terjadi melalui akantolisis. Ada beberapa bentuk pemfigus ialah pemfigus vulgaris, pemfigus eritematosus, pemfigus foliaseus, pemfigus vegetans dan pemfigus paraneoplastic.<sup>4</sup>

Pemfigus vulgaris merupakan pemfigus tersering (80%) yang dapat diinduksi obat seperti penisilin, kaptopril, sefalosporin, piritinol dan rifampisin, tiopronin, piroxicam, tiamizol, preparat emas, sodium tiomulat, enapril dan dipiron. Obat yang mengandung grup tiol seperti penisilamin atau kaptopril sering terlibat. Penisilin dan derivatnya, piroksikam dan sefalosporin memiliki tiol terselubung yang mengandung golongan sulfur yang oleh metabolisme dapat diubah menjadi golongan tiol yang aktif dan menimbulkan erupsi jenis pemfigus vulgaris.<sup>4</sup>

### **8. Eritroderma**

Reaksi eritroderma atau dermatitis eksfoliatif adalah eritema universal yang biasanya disertai skuama dan dapat disebabkan obat, penyakit sistemik seperti psoriasis dan keganasan pada sistem retikular (Hogdkin, leukemia). Pada eritroderma terjadi pengelupasan kulit meskipun pengelupasan epidermal tidak terjadi seluruhnya. Eritroderma

pernah disamakan dengan *Red Man Symptom*, meskipun gejala tersebut juga digunakan untuk *histamin flush* yang sementara terjadi pada beberapa penderita yang mendapat infus vankomisin.<sup>4</sup>

### **9. Erupsi Makulopapular**

Erupsi Makulopapular (MPE) atau eksantema merupakan bentuk bagian besar dari semua alergi obat dan ditemukan pada 2-3%, penderita yang dirawat di rumah sakit dan merupakan 31-95 % dari semua erupsi kulit yang diinduksi obat. Reaksi makulopapular diawali urtikaria yang merupakan reaksi obat di kulit tersering. Setiap obat dapat menimbulkan erupsi makulopapular seperti antimikrobal (B-laktam, sulfonamid), anti konvulsan, alupurinol, AINS. Beberapa eksantema dapat berkembang menjadi lebih berat berupa SJS, TEN atau DRESS. Oleh karena itu petanda petandanya perlu diketahui secara dini.<sup>4</sup>

### **10. Eritema Multiforme**

Eritema multiforme adalah penyakit kulit yang merupakan reaksi hipersensitivitas, erupsi bulosa berat terhadap infeksi atau obat yang ditandai dengan nekrosis seluruh epidermis yang biasa terjadi pada usia 20-40 tahun. Penamaan EM adalah kontroversial dan kadang membingungkan. Jenis-jenis EM lain adalah EM bulosum, *EM like drug reaction*, eritema perstans, eritema kronikum migrans, sindrom Reiter dan sindrom Behcet. Penyakit-penyakit tersebut menunjukkan gambaran klinis dan patologis yang sama.<sup>4</sup>

### **11. Drug Reaction with Eosinophilia And Systemic Symptoms (DRESS)**

Selama bertahun-tahun, istilah sindrom hipersensitivitas obat meliputi banyak reaksi obat yang parah<sup>17</sup>. Namun, sekitar 20 tahun yang lalu, upaya dilakukan untuk memisahkan entitas spesifik dari "sindrom hipersensitivitas obat" dari ADR lainnya,<sup>18</sup> yang kemudian di Eropa dinamai sebagai *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) dan di Jepang sebagai hipersensitivitas yang diinduksi obat (*drug-induced hypersensitivity*

**Table 5. Kriteria yang digunakan untuk klasifikasi reaksi obat yang berat<sup>4</sup>**

	SSJ	TEN	HSS/DRESS
Membrane mukosa	>90%	>90%	>30%
Erosi	Beberapa tempat	Beberapa tempat	Mulut dan bibir
Epidermis lepas	Ya, <10% BSA	Ya, >30% BSA	Tidak
Hyperkeratosis, deskuamasi	Tidak	Tidak	Biasa
Neutropenia	Tidak	30%	Tidak
Eosinophilia	Tidak	Tidak	90%
Limfosit atipik	Tidak	Tidak	30-40%
Saluran napas	Erosi bronkial, ARDS	Erosi bronkus, ARDS	Pneumonitis interstisial
Hati	Hepatitis, 10%	Hepatitis, 10%	Hepatitis, 60%
jantung	Tidak	Tidak	Miokarditis
Pembesaran KGB	Tidak	Tidak	Biasa

*syndrome*/DIHS).<sup>19</sup> DRESS/DIHS ditandai dengan erupsi kulit yang sangat bervariasi, keterlibatan multi-organ, aktivasi limfosit (pembesaran kelenjar getah bening, limfositosis, limfosit atipikal), eosinofilia, dan reaktivasi virus yang sering terjadi.<sup>19</sup> Histopatologi kulit biopsi kulit mencerminkan pola kulit dan dengan demikian bervariasi seperti halnya lesi klinis.<sup>14</sup> Namun, ini harus dilakukan untuk mengecualikan potensi diferensial diagnosis. Dari perspektif kulit, berbagai macam diagnosis banding harus dipertimbangkan, terutama karena fakta bahwa lesi kulit dapat bervariasi dari makula, papular, pustular, purulen, urtikaria hingga plak yang disusupi dan bahkan eritroderma. Edema kulit sering menyebabkan lepuh, yang mungkin menimbulkan kecurigaan terhadap SJS/TEN<sup>3</sup>.

Ruam kulit dengan gejala sindrom eosinofilia (DRESS) diduga merupakan bentuk SJS yang disertai demam, limfadenopati, dermatitis eksfoliatif umum, eosinofilia, leukositosis dan melibatkan hati. Kriteria untuk membedakan DRESS dari SSJ dan TEN terlihat pada Tabel 5.<sup>4</sup>

## REFERENSI

- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al (2004) Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 113:832–836. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591>
- Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA (2015) Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 38:437–453. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
- Neil H Shear, Roni P. *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions, Current and Future Trends*. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-1489-6>
- Garna K, Rengganis I. *Alergi Dasar*. Interna Publishing. 2009
- Jack Westin, *Structure Skin System*, 2023. <https://jackwestin.com/resources/mcat-content>
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C et al (2007) Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 157:989–996. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x>
- Barbaud A, Collet E, Milpied B et al (2013) A



- multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br Dermatol* 168:555–562. <https://doi.org/10.1111/bjd.12125>.
8. Kauppinen K (1972) Cutaneous reactions to drugs with special reference to severe bullous mucocutaneous eruptions and sulphonamides. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 68:1–89
  9. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S et al (2013) Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 168:726–732. <https://doi.org/10.1111/bjd.12133>
  10. Mockenhaupt M (2009) Severe cutaneous adverse reactions. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds) *Braun-Falco's dermatology*, 3rd edn. Springer, Heidelberg, pp 473–484
  11. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al (1993) Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 129: 92–96
  12. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L et al (2002) Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 138:1019–1024
  13. Salopek TG (1997) Nikolsky's sign: is it "dry" or is it "wet"? *Br J Dermatol* 136:762–767
  14. Ziemer M, Mockenhaupt M (2011) Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. In: Khopkar U (ed) *Skin biopsy—perspectives*. InTech, Rijeka.
  15. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN et al (2001) Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS Lond Engl* 15:1843–1848
  16. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S et al (2013) Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 168:726–732. <https://doi.org/10.1111/bjd.12133>
  17. Shear NH, Spielberg SP (1988) Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 82:1826–1832. <https://doi.org/10.1172/JCI113798>
  18. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC (1996) Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 15:250–257
  19. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, Sidoroff A, Naldi L, Mockenhaupt M, Roujeau JC, RegiSCAR Study Group (2013) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 169(5):1071–1080. <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>