

NEKROLISIS EPIDERMAL TOKSIK DENGAN INFEKSI HIV STADIUM IV: LAPORAN KASUS

Sissy^{1*}, Novita Indah Permatasari², Zahwa Azzahra Arsy³, Ismalia Husna⁴

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

²Departemen Patologi Klinik, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

³Departemen Bioetika dan Humaniora, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

⁴Departemen Parasitologi, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

*)Email Korespondensi: drsissyspdv@gmail.com

Abstract: Toxic Epidermal Necrolysis with Stage IV HIV Infection: Case Report. Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a mucocutaneous reaction caused by drugs. This reaction is acute and can be life-threatening which is characterized by the presence of severe necrosis and detachment of the epidermis. The following is a case report of a 31-year-old man with a body surface area involved in the form of purpura accompanied by skin detachment with a body surface area involved of 36% and the presence of three lesions on the mucous membranes, namely the eye, lip and genital mucosa with prodromal symptoms. In the form of fever before the onset of lesions and Nikolsky's sign (+), HIV antibodies with reactive results so that the diagnosis of toxic epidermal necrolysis was adapted to stage IV HIV infection. In cases, patients receive therapy in the form of eliminating suspected drugs, administering dexamethasone 10 mg-10 mg-10 mg intravenously which is reduced to methylprednisolone oral preparations 16 mg every 12 hours within 14 days, and two days later the dose is reduced again given information counseling and education (IEC).

Keywords: Toxic Epidermal Necrolysis, Lesions, HIV

Abstrak: Nekrolisis Epidermal Toksik Dengan Infeksi HIV Stadium IV: Laporan Kasus. Nekrolisis epidermal toksik (NET) adalah suatu reaksi mukokutaneus yang disebabkan oleh obat. Reaksi ini bersifat akut dan dapat mengancam jiwa yang ditandai dengan adanya nekrosis berat dan pelepasan epidermis. Berikut dilaporkan satu kasus seorang laki-laki 31 tahun dengan luas permukaan tubuh yang terlibat berupa purpura disertai adanya *skin detachment* dengan luas permukaan tubuh yang terlibat sebesar 36% serta adanya keterlibatan tiga lesi pada membran mukosa yaitu pada mukosa mata, bibir dan kelamin dengan gejala prodromal berupa demam sebelum timbulnya lesi dan didapatkan tanda Nikolsky (+), antibodi HIV dengan hasil reaktif sehingga diadaptkan diagnosis nekrolisis epidermal toksik dengan infeksi HIV stadium IV. Pada kasus, penderita mendapatkan terapi berupa eliminasi obat yang dicurigai, pemberian deksametason 10 mg-10 mg-10 mg intravena yang diturunkan hingga menjadi metilprednisolon sediaan oral 16 mg tiap 12 jam dalam waktu 14 hari, dan dua hari kemudian diturunkan kembali dosisnya diberikan konseling informasi dan edukasi (KIE).

Kata Kunci: Nekrolisis epidermal toksik, lesi, HIV

PENDAHULUAN

Nekrolisis epidermal toksik (NET) digolongkan dalam *Epidermal Necrolysis* (EN) oleh karena memiliki kesamaan

gambaran klinis, penyebab, dan mekanisme. Manifestasi klinis NET dapat timbul dalam kurun waktu 8 minggu (biasanya 4-30 hari) setelah paparan

obat. Gejalanya meliputi gejala sistemik, lesi kulit dan mukosa orifisium. Pengelupasan lapisan epidermis yang luas ini menyebabkan dehidrasi, kerusakan ginjal akut, infeksi lokal ataupun sistemik (Allanore *et al*, 2008; Wong *et al*, 2016).

Insiden NET di Amerika adalah sebesar 2,6-7,1 orang per 1 juta populasi. Sedangkan di Jerman kasusnya adalah sebesar 0,93 per 1 juta populasi per tahun. Sebesar 77-95% kasus NET ini disebabkan oleh obat dan telah dilaporkan terdapat lebih dari 100 jenis obat yang dapat menyebabkan reaksi ini. NET dapat terjadi pada semua usia, dengan peningkatan risiko seiring usia dan lebih sering terjadi pada wanita, dengan angka mortalitas sebesar 30% (Allanore *et al*, 2008). Data dari RSUP Sanglah Denpasar, pada tahun 2014 - April 2019 didapatkan jumlah kasus NET sebanyak 15 penderita (Wong *et al*, 2016). Penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), penyakit vaskular kolagen dan kanker memiliki risiko lebih besar untuk mengalami reaksi ini (Allanore *et al*, 2008).

Patogenesis dari NET ini masih belum diketahui dengan jelas dan diduga sebagai suatu reaksi yang dimediasi oleh sistem imun selular (Allanore *et al*, 2008; Wong *et al*, 2016). Terdapat lebih dari 100 jenis obat yang diduga dapat menyebabkan NET ini dan obat yang memiliki risiko tinggi contohnya adalah antibiotika sulfonamid, anti epilepsi, alopurinol, NSAID, lamotrigin, dan nevirapine (James *et al*, 2000).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyebabkan terjadinya *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS) yaitu suatu kumpulan gejala berkurangnya kemampuan pertahanan diri yang disebabkan oleh masuknya virus HIV dalam tubuh seseorang (Anonim, 2019). Infeksi HIV ini berhubungan dengan angka kejadian NET dan juga mortalitas dimana HIV merupakan suatu penyebab peningkatan risiko terjadinya NET (Murtiastutik, 2009; Saavedra *et al*, 2008).

Penatalaksanaan NET yang utama meliputi 3 hal penting yaitu eliminasi obat penyebab serta terapi suportif, dan tindakan intervensi aktif berupa pemberian kortikosteroid. Diagnosis dini serta identifikasi agen penyebab secara cepat merupakan hal yang paling penting untuk dilakukan. Penanganan yang cepat akan memberikan prognosis yang lebih baik dan menghindari komplikasi yang dapat mengancam nyawa (Allanore *et al*, 2008; Saavedra *et al*, 2008).

Berikut ini akan dilaporkan sebuah kasus NET yang diduga disebabkan oleh obat pada seorang penderita infeksi *Human Immunodeficiency Virus* yang diduga disebabkan oleh sulfadoksin - pirimetamin. Kasus ini dilaporkan untuk menambah pengetahuan mengenai perjalanan penyakit dan penatalaksanaan, khususnya pada penderita dengan infeksi HIV dan penyakit kulit terkait lainnya.

KASUS

Seorang laki-laki 31 tahun, status belum menikah dengan keluhan kulit kemerahan dan mengelupas pada hampir seluruh tubuh. Dari anamnesis, didapatkan keluhan utama berupa bercak-bercak merah pada hampir seluruh tubuh disertai adanya mengelupas. Bercak merah muncul sejak 7 hari yang lalu. Awalnya, bercak merah muncul pada kedua lengan penderita kemudian menyebar ke wajah, badan, dan kedua kaki penderita. Sejak 5 hari yang lalu, pasien mengeluhkan perih dan gatal pada mata kemudian disertai dengan mata merah dan mengeluarkan kotoran. Bibir juga dikeluhkan terasa menebal, kemudian mengelupas dan terjadi luka. Terdapat keluhan luka pada alat kelamin sejak 3 hari yang lalu, nyeri saat buang air kecil. Pada penderita juga didapatkan riwayat nyeri kepala dan demam.

Riwayat penyakit dahulu didapatkan bahwa pasien pernah mengalami nyeri kepala pingsan secara tiba-tiba 1 bulan yang lalu dan didiagnosis dengan suspek toksoplasma serebri. Pasien saat itu mendapatkan

terapi sulfadoksin-pirimetamin dan parasetamol selama 15 hari perawatan di RS tipe B. Dikarenakan keluhan kulit pasien yang mengelupas pasien dirujuk ke RS Tipe A Riwayat keluhan serupa pada pasien sebelumnya disangkal. Riwayat alergi obat sebelumnya disangkal. Riwayat atopi pada pasien tidak ditemukan. Riwayat pengolesan minyak ataupun obat oles lainnya disangkal. Riwayat keluhan serupa pada anggota keluarga pasien disangkal.

Pekerjaan pasien swasta, saat ini belum menikah. Riwayat multipartner seksual, memiliki beberapa pasangan yang juga multipartner seksual dan pernah berhubungan seksual dengan pekerja seks komersil. Hubungan seksual dilakukan secara genito - genital dan genito - oral tanpa menggunakan pengaman. Saat ini pasien tidak memiliki pacar. Riwayat infeksi penyakit seksual maupun infeksi menular pada pasien dan pasangannya sebelumnya tidak diketahui. Tidak didapati riwayat penggunaan obat-obat terlarang. Pasien memiliki tato pada beberapa bagian tubuhnya. Riwayat penurunan berat badan, riwayat batuk maupun diare kronis disangkal oleh pasien.

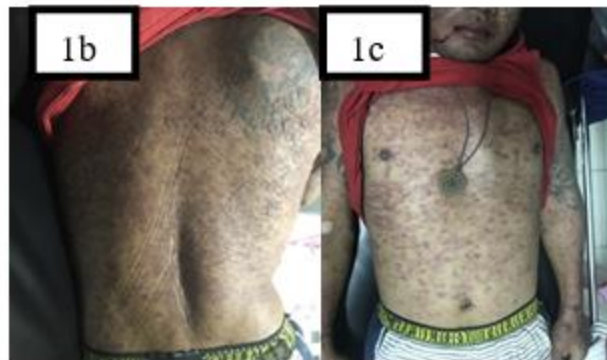
Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 100/60 mmHg, denyut nadi 84x/menit, frekuensi pernafasan 20 kali/menit, suhu aksila 37,5°C, VAS 2, berat badan 50 kg, tinggi badan 165 cm, BMI 18,4. Pada status generalis didapatkan kepala *normocephali*, tampak hiperemi pada konjungtiva kedua mata disertai sekret kekuningan, tanda anemia dan ikterus tidak didapatkan pada kedua mata. Pada pemeriksaan telinga, hidung dan tenggorokan, faring tidak dapat dievaluasi. Pemeriksaan jantung

didapatkan suara jantung tunggal, reguler, tidak terdapat murmur. Suara nafas vesikuler, tidak didapatkan rhonki dan *wheezing*. Pemeriksaan abdomen didapatkan bising usus dalam batas normal, tidak terdapat distensi abdomen. Pada ekstremitas teraba hangat, tidak ditemukan edema. Pembesaran kelenjar limfe regional tidak ditemukan.

Status dermatologi, pada regio fasialis didapatkan adanya makula - *patch* eritema multipel, batas tegas bentuk geografika, ukuran 1 x 2 cm - 3 x 4 cm, tersebar diskret dan terdapat erosi multipel batas tegas bentuk geografika ukuran 0,5 x 1 cm - 2 x 2 cm tertutup krusta kuning tebal pada daerah sentrofasial. Pada bibir didapatkan adanya erosi multipel, batas tegas, bentuk geografika, ukuran 0,2 x 0,3 cm - 0,3 x 0,4 cm dan pada beberapa bagian ditutupi krusta kehitaman. Pada daerah mata didapatkan konjungtiva hiperemis, disertai sekret putih kekuningan (Gambar 1a). Pada regio thorakoabdominal anterior et posterior, ekstremitas superior dan inferior dekstra et sinistra, didapatkan adanya purpura multipel, batas tegas bentuk geografika, ukuran 1 x 2 cm - 3 x 5 cm, vesikel - bula bentuk oval geografika dinding tegang - kendur ukuran diameter 0,5 cm - 1,5 cm sebagian berkonfluens tersebar diskret, beberapa tempat terdapat erosi multipel, batas tegas bentuk geografika, ukuran 2 x 3 cm - 5 x 8 cm (Gambar 1b). Status venereologi, regio orifisium uretra dan prepusium didapatkan erosi multipel bentuk geografika ukuran 0,1 x 0,2 cm. (Gambar 1g). Pada pemeriksaan diaskopi lesi purpura tidak menghilang dengan penekanan. Luas permukaan tubuh yang terlibat sebesar 36% dan didapatkan tanda Nikolsky (+).



Gambar 1a. Regio Fasialis, Ditemukan Makula - Patch Disertai Krusta Kuning Tebal



Gambar 1b & c. Regio Thorakoabdominal, Ditemukan Purpura, Vesikel Bula Dengan Ukuran Bervariasi Dan Erosi



Gambar 1d-f. Regio Ektremitas Atas Dan Bawah, Ditemukan Purpura Multipel Dan Erosi Multipel



Gambar 1g. Regio Orifisium Uretra Eksterna Dan Prepusium Didapatkan Erosi Multipel

Diagnosis banding pada penderita ini adalah nekrolisis epidermal toksik dan *generalized bullous fixed drug eruption* dengan dermatitis seboroik. Pemeriksaan penunjang yang direncanakan antara lain pemeriksaan darah lengkap, kimia darah, analisa gas darah, penghitungan *Scoring System for Patients with Epidermal Necrolysis* (SCORTEN), pemeriksaan KOH pada lesi daerah wajah dan Gram pada lesi bibir dan genital.

Pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan hasil leukosit 7,87 K/ μ L (4,10-11,00); neutrofil 5,99 K/ μ L (2,50-7,50); limfosit 0,82 K/ μ L (1,00-4,00), monosit 1,00 K/ μ L (0,10-1,20); eosinofil 0,00 K/ μ L (0,00-0,50); basofil 0,06 K/ μ L (0,00-0,10); eritrosit 4,91 K/ μ L (4,5-5,9); hemoglobin 13,42 g/dl (13,50-17,50); hematokrit 43,86% (41,00-53,00), trombosit 310,7 K/ μ L (150,00-440,00). Pada pemeriksaan kimia klinik tanggal 10 Desember 2019 didapatkan SGOT 42,7 U/L (11,00-33,00); SGPT 49,90 U/L (11,00-50,00); albumin 2,8 g/dL (3,40-4,80); BUN 19,50 mg/dL (8,00-23,00); kreatinin 0,85 mg/dL (0,70-1,20). Pada pemeriksaan KOH ditemukan gambaran spora tunggal. Pemeriksaan gram pada dasar erosi di bibir tidak didapatkan leukosit, tidak didapatkan kokus gram positif ataupun negatif, pemeriksaan gram pada genitalia eksterna didapatkan leukosit 5-8 per lapang pandang, tidak didapatkan kokus gram positif ataupun negatif.

Pemeriksaan analisa gas darah dan elektrolit didapatkan natrium 134,00 mmol/L (136,00-145,00); kalium 4,32 mmol/L (3,50-5,10), klorida 105 mmol/L (96-108), pH 7,49 (7,35-7,45), pCO₂ 32,1 mmHg (35-45), pO₂ 142,40 mmHg (80-100), HCO₃⁻ 24,00 mmol/L (22-26), SO₂c 99,0% (95-100%), TCO₂ 24,90 mmol/L (24-30). Pada perhitungan SCORTEN, didapatkan nilai 1 dengan tingkat mortalitas sebesar 3,2%.

Diagnosis kerja bagian kulit dan kelamin adalah nekrolisis epidermal toksik, et causa suspek obat sulfadoksin-pirimetamin, klindamisin dan

parasetamol dengan dermatitis seboroik. Terapi yang diberikan adalah rawat inap, penghentian obat-obatan yang dicurigai, deksametason 10 mg-10 mg-10 mg intravena, triamsinolon asetonid in ora base topikal pada lesi di bibir setiap 12 jam, kompres NaCl 0,9% setiap 8 jam selama 10-15 menit pada lesi erosi di bibir, badan, dan genitalia. Hidrokortison 2,5% + mikonazol 2 % tiap 12 jam topikal pada lesi daerah wajah. Pasien rencana dikonsulkan bagian mata, penyakit dalam dan neurologi, monitoring tanda-tanda vital, keseimbangan cairan dan elektrolit, perluasan lesi kulit, diberikan konseling informasi dan edukasi (KIE), pemeriksaan analisa gas darah pada hari ketiga.

Dari bagian penyakit dalam, pasien diperiksakan antibodi HIV dengan hasil reaktif, didiagnosis dengan infeksi HIV stadium IV dengan toksoplasma serebri, dermatitis seboroik, nekrolisis epidermal toksik et causa suspek obat sulfadoksin - pirimetamin, klindamisin, parasetamol. Tatalaksana yang diberikan adalah pemberian cairan infus NaCl 0,9% 20 tetes/menit, eliminasi obat yang dicurigai, terapi lain sesuai bagian kulit dan kelamin serta rencana pemeriksaan CD4, *viral load*, sputum TB PCR (*gene xpert*), dan foto thoraks.

PENGAMATAN LANJUTAN I:

Pengamatan pada hari empat belas, dari anamnesis didapatkan bercak kemerahan pada kulit sebagian besar sudah mengelupas, beberapa bagian yang luka sudah mengering. Lesi baru tidak ada. Keluhan mata merah sudah membaik dan tidak ada sekret. Luka pada bibir sudah mulai mengering. Luka pada kelamin sudah membaik. Penderita tidak mengeluh adanya gangguan BAK dan BAB. Tidak didapatkan adanya demam.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum penderita baik dan kesadaran kompos mentis. Tekanan darah 110/80 mmHg, nadi 80x/menit, suhu aksila 36,7°C dan frekuensi napas 20x/menit. Pemeriksaan status

generalis pada kedua mata didapatkan hiperemi konjungtiva kanan dan kiri minimal.

Status dermatologi, pada regio fasialis didapatkan adanya makula - patch hiperpigmentasi multipel, batas

tegas bentuk geografika, ukuran 0,5 x 1 - 1 x 1,5 cm. Pada regio bibir didapatkan adanya erosi multipel, batas tegas, bentuk geografika, ukuran 0,1 x 0,2 - 0,3 x 0,4 cm (Gambar 2a).



Gambar 2a. Regio Fasialis, Ditemukan Makula Hiperpigmentasi Multipel Pada Beberapa Bagian

Pada regio thorakoabdominal anterior et posterior, ekstremitas superior dan inferior dekstra et sinistra, didapatkan adanya makula - patch

hiperpigmentasi multipel, batas tegas bentuk geografika, ukuran 1 x 2 - 3 x 4 cm. (Gambar 2b-f).



Gambar 2b & C. Regio Thorakoabdominal Anterior Dan Posterior, Ditemukan Makula Hiperpigmentasi Multipel



Gambar 2 D-F. Regio Ekstremitas Superior Et Inferior Dektra Dan Sinistra, Ditemukan Makula Hiperpigmentasi Multipel

Hasil pemeriksaan laboratorium tanggal 14 Desember 2019 didapatkan hasil HbsAg non reaktif, Anti HCV non reaktif, dan CD4 absolut 90 sel/ μ L (410-1590). Serologis IgG anti toxo didapatkan nilai positif dengan konsentrasi 70,51 UI/mL. Hasil pemeriksaan foto thoraks tidak didapatkan adanya kelainan pada jantung maupun paru.

Diagnosis bagian kulit dan kelamin adalah *follow up* nekrolisis epidermal toksik et *causa* suspek obat sulfadoksin-pirimetamin, klindamisin, parasetamol membaik dengan infeksi HIV stadium IV. Terapi yang diberikan adalah metilprednisolon 16 miligram tiap 12 jam (hari ke-1), hidrokortison 2,5 % dan kloramfenikol 2 % tiap 12 jam topikal pada lesi kemerahan dan erosi, kompres NaCl 0,9% setiap 8 jam selama 10-15 menit pada lesi erosi di bibir dan genitalia.

Dari bagian penyakit dalam divisi tropik, penderita didiagnosis dengan infeksi HIV stadium IV (WHO) pre HAART dengan *severe immunodeficiency* dan nekrolisis epidermal toksik et *causa* obat. Tatalaksana yang diberikan adalah pemberian cairan infus NaCl 0,9% 20 tetes/menit, diet tinggi kalori.

PEMBAHASAN

Sindrom *Stevens Johnson* (SSJ) dan NET pertama kali dikenal pada tahun 1922 oleh Steven dan Johnson sebagai sebuah sindrom mukokutaneus akut dengan karakteristik berupa konjungtivitis purulen berat, stomatitis berat dengan nekrosis mukosa ekstensif, dan disertai adanya purpura. Sedangkan nekrolisis epidermal toksik (NET) pertama kali dikenal pada tahun 1956 oleh Alan Lyell dan merupakan suatu reaksi epidermolitik kutaneus yang disebabkan oleh obat (Lyell, 1956). Oleh karena adanya persamaan gejala klinis, histopatologi, obat penyebab serta mekanismenya, kedua penyakit ini hanya dapat dibedakan dari presentasi luas permukaan tubuh yang mengalami *skin detachment*. Pada SSJ luas permukaan tubuh yang terkena kurang dari 10%, pada SSJ *overlapping*

dengan NET luas permukaan tubuh yang terkena 10-30%, dan pada NET lebih dari 30% (Allanore *et al*, 2008; Caumes *et al*, 1995). Gejala biasanya muncul 8 minggu (mulai 4-30 hari) setelah paparan obat (Allanore *et al*, 2008; Wong *et al*, 2016).

Gejala awal dari SSJ dan NET ini umumnya kurang spesifik dan meliputi gejala seperti demam, rasa tersengat pada mata, dan sulit menelan. Umumnya gejala ini terjadi beberapa hari sebelum terjadinya manifestasi kutaneus. Lesi awal muncul pada batang tubuh dan wajah, dapat juga mengenai telapak tangan maupun telapak kaki. Keterlibatan membran bukal, mukosa genital, dan atau mukosa okular terjadi pada hampir 90% kasus. Pada beberapa kasus dapat juga melibatkan saluran pernapasan maupun saluran pencernaan. Keterlibatan okular sangat sering terjadi dengan gejala berupa konjungtivitis akut, edema kelopak mata, eritema, krusta, dan keluarnya sekret pada mata hingga terbentuknya pseudomembran dan erosi kornea. Pada kasus berat dapat terjadi lesi sikatriks, *simblefaron*, *fornix foreshortening*, dan ulkus kornea. Lesi awal pada kulit tampak sebagai makula eritema atau livid, dengan ada atau tanpa infiltrasi, dan dapat berkoalesens. Lesi target atipikal dengan bagian tengah hitam juga sering dijumpai (Allanore *et al*, 2008). Pada fase berikutnya dapat terjadi pelepasan epidermis. Tanda Nikolsky positif menandakan terjadinya pelepasan epidermis yang diinduksi oleh tekanan mekanis (Rajput *et al*, 2015). Kelainan di membran mukosa (hampir selalu minimal 2 tempat) dapat dijumpai pada 90% kasus (Allanore *et al*, 2008). Lesi pada membran mukosa oral dapat menunjukkan gambaran bula yang diikuti dengan erosi dan membran putih keabuan, sehingga mulut dan bibir menunjukkan gambaran krusta hemoragik. Keterlibatan okular dapat bervariasi dari konjungtivitis akut, edema kelopak mata, eritema, krusta dan keluarnya sekret hingga pembentukan pseudomembran atau erosi kornea dan lesi sikatrik hingga ulserasi pada kasus yang parah (Rajput

et al, 2015). Keterlibatan organ dalam bisa terjadi berupa komplikasi di pernapasan dan pencernaan. SSJ dan NET ini dapat terjadi pada semua usia namun terjadi peningkatan setelah dekade keempat (Allanore *et al*, 2008).

Pada kasus seorang laki-laki berusia 31 tahun dengan keluhan utama berupa bercak merah disertai kulit yang mengelupas sejak 7 hari yang lalu. Pasien juga mengeluhkan mata terasa perih dan mengeluarkan kotoran serta dikeluhkan juga timbul luka pada bibir. Keluhan luka pada alat kelamin timbul sejak 3 hari yang lalu. Manifestasi kulit ini didahului dengan adanya demam sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik didapatkan lesi kulit purpura serta erosi multipel pada tubuh serta erosi pada mukosa bibir dan genital serta hiperemi konjungtiva mata. Luas permukaan tubuh yang terlibat sebesar 36% dan didapatkan tanda Nikolsky (+). Penyebab tersering terjadinya SSJ / NET adalah obat (50-80% kasus), walaupun dapat juga disebabkan oleh keganasan dan infeksi baik infeksi virus seperti HIV, herpes simpleks, influenza, hepatitis, limfogranuloma venerum; infeksi bakteri, dan infeksi jamur. Namun, pada 25-50% kasus tidak diketahui penyebabnya (idiopatik) (Wong *et al*, 2016) Obat-obatan berisiko tinggi yang dapat menyebabkan terjadinya SSJ dan NET adalah antibiotika sulfonamid, anti epilepsi, alopurinol, NSAID, lamotrigin, dan nevirapine (Phillips-Howards & West, 1990; Dodiuk-Gad *et al*, 2015).

Kombinasi pirimetamin dan klindamisin merupakan lini pertama pengobatan toksoplasmosis serebri di Indonesia untuk fase akut yang diberikan selama 6 minggu. Pirimetamin merupakan obat yang spesifik untuk toxoplasma stadium takizoit dan dapat menembus parenkim otak. Reaksi hipersensitivitas umumnya sering terjadi pada penggunaan tablet pyrimethamine-sulfadoxine (kejadian kumulatif 34,2%) sebelum ketersediaan tablet pyrimethamine. Insiden hipersensitivitas kumulatif tablet pirimetamin ditemukan menurun menjadi 6,2% di antara pasien yang

menggunakan pirimetamin. Hipersensitivitas terhadap obat klindamisin juga telah dilaporkan, tetapi dengan insidensi yang lebih rendah (0,4-3%) Manifestasi hipersensitivitas klindamisin yang dilaporkan dari literatur bervariasi termasuk erupsi obat makulopapular, angioedema, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), SSJ, dan NET (Caumes *et al*, 1995).

Parasetamol merupakan obat yang dikatakan cukup aman pada dosis terapeutik tetapi pernah dilaporkan berhubungan dengan kejadian SSJ, SSJ overlap NET, dan NET di seluruh dunia. Meskipun hubungan ini sangat jarang terjadi, konsekuensi yang disebabkan dapat menjadi sangat fatal karena parasetamol ini bukanlah sebuah suspek yang biasa. Hal ini menyebabkan terjadinya keterlambatan diagnosis sehingga terjadi keterlambatan dalam penanganan yaitu penghentian obat dengan segera (Caumes *et al*, 1995).

Pada kasus terdapat riwayat pemberian sulfadoksin-pirimetamin, klindamisin dan parasetamol sejak kurang lebih 2 minggu. Lesi kulit muncul setelah 7 hari paska pemberian obat-obatan. Patogenesis SSJ/NET tidak sepenuhnya dipahami. SSJ/NET dianggap sebagai respon hipersensitivitas tipe IV yang dimediasi sel T.¹⁰ Penelitian mengemukakan bahwa reaksi diawali oleh respon imun, di mana antigenic drug/*host tissue complex* dibentuk. Terdapat berbagai teori yang mengarah pada stimulasi sel T, seperti teori hapten/prohapten, *altered peptide theory*, *drug immune receptor theory*, dan *altered T cell receptor repertoire theory* (Phillips-Howard & Wes, 1990; Rajput *et al*, 2015).

Dalam teori hapten/prohapten, obat dimetabolisme membentuk hapten, yang kemudian merangsang sistem kekebalan tubuh. Protein *carrier* kemudian mengikat neoantigen, yang ditampilkan melalui *antigen presenting cell* (APC), ke sel T (Rajput *et al*, 2015). Dalam *altered peptide theory*, obat penyebab terikat pada HLA tertentu, yang kemudian membentuk kompleks,

sebelum berikatan dengan peptida lain. Dengan demikian, tampilan pada reseptor sel T diubah dan dapat memicu sel T yang berbeda (Dodiuk-Gad *et al*, 2015). Dalam *drug immune receptor theory*, obat itu sendiri mengikat reseptor sel T, menghasilkan aktivasi sel T spesifik. Ko *et al.*, menyatakan bahwa obat-obatan yang memicu NET/SSJ memiliki kapasitas yang secara langsung merusak keratinosit dengan mengikat reseptor sel T dan MHC kelas I, pada akhirnya menghasilkan ekspansi klon besar-besaran sel T sitotoksik, dan secara tidak langsung melalui penyebaran *soluble mediator* yang toksik seperti granulyisin, sebuah sitolitik protein (Caumes *et al*, 1995; Downey *et al*, 2011). Sedangkan pada *altered T cell receptor repertoire theory*, obat berikatan dengan reseptor sel T dan mengubah strukturnya (Rajput *et al*, 2015; Harr & French, 2010).

Diagnosis banding pada pasien ini adalah *generalized bullous fixed drug eruption*. *Generalized bullous fixed drug eruption* (GBFDE) adalah *fixed drug eruption* bulosa generalisata yang timbul pada area tubuh dengan FDE sebelumnya setelah pemberian obat. Karakteristik GBFDE ini berupa makula merah gelap multipel batas tegas disertai bula dengan distribusi simetris. GBFDE umumnya muncul beberapa jam hingga beberapa hari setelah administrasi obat tertentu. Terdapat empat kriteria untuk mendiagnosis suatu GBFDE, yaitu riwayat terjadi reaksi serupa sebelumnya, keterlibatan kurang dari 2 membran mukosa, adanya gambaran lesi target, adanya bula dan erosi berukuran besar dengan batas tegas pada minimal 2 area tubuh. Diagnosis dapat ditegakkan apabila terdapat minimal 2 dari 4 kriteria tersebut (Kasprzyk *et al*, 2015).

Pasien didiagnosis NET karena secara klinis didapatkan lesi berupa purpura disertai adanya *skin detachment* dengan luas permukaan tubuh yang terlibat sebesar 36% serta adanya keterlibatan tiga lesi pada membran mukosa yaitu pada mukosa mata, bibir dan kelamin dengan gejala prodromal berupa demam sebelum

timbulnya lesi. Tidak didapatkan adanya bula multipel seperti pada GBFDE serta tidak didapatkan riwayat alergi obat sebelumnya. Sehingga diagnosis GBFDE dapat disingkirkan. Infeksi HIV pada dewasa secara klinis dapat dibagi menjadi 4 stadium yaitu stadium 1: asimtomatik, limfadenopati generalisata persisten; stadium 2: penurunan berat badan kurang dari 10%, infeksi saluran pernapasan atas berulang (sinusitis, tonsilitis, otitis media dan faringitis), herpes zoster, ulserasi oral berulang, erupsi pruritik papular, dermatitis seboroik, infeksi jamur kuku; stadium 3: penurunan berat badan lebih dari 10%, diare kronis yang tidak jelas sebabnya lebih dari 1 bulan, demam lama yang tidak jelas sebabnya lebih dari 1 bulan, kandidiasis oral, *oral hairy leukoplakia*, tuberkulosis paru, infeksi bakteri berat (pneumonia, empyema, pyomyositis, infeksi tulang atau sendi, meningitis, atau bakteremia), stomatitis, gingivitis atau periodontitis ulserativa nekrotikans akut, anemia yang tidak bisa dijelaskan (<8g/dL); dan stadium 4: *HIV wasting syndrome*, pneumosistis pneumonia, infeksi herpes simpleks kronis, kandidiasis esofageal (atau trakea, bronkus, paru), tuberkulosis ekstrapulmonar, sarkoma kaposi, infeksi sitomegalovirus, toksoplasmosis serebri, ensefalopati HIV, kriptokokosis ekstrapulmonar, infeksi mikobakterium non-tuberkulosis diseminata, kriptosporidiosis kronik, mikosis diseminata, bakteremia salmonella non-tifoid berulang, karsinoma servikal invasif, leishmaniasis diseminata atipikal (Abe, 2015; WHO, 2017).

Di antara populasi umum, sekitar 5% orang memiliki dermatitis seboroik. Namun, dermatitis seboroik memengaruhi 85-95% pasien dengan HIV, dan biasanya dimulai ketika jumlah CD4 mereka turun ke kisaran 450-550. Penyakit kulit bersisik dengan inflamasi ini dapat kambuh dan mereda seiring waktu. Keluhan ini disertai bercak kulit yang gatal, kemerahan berwarna merah muda yang ditutupi oleh skuama berminyak kekuningan dan melekat pada kulit. Paling sering terjadi di kulit

kepala dan wajah, terutama di lipatan nasolabial, alis, dan dahi. Telinga, dada, punggung atas, aksila, dan selangkangan mungkin juga terpengaruh. Dermatitis seboroik yang menyerang area tubuh yang luas dan resisten pada pengobatan lebih sering terjadi pada infeksi HIV lanjut. Pasien dengan HIV memiliki risiko lebih tinggi dermatitis seboroik melalui beberapa mekanisme yakni pertumbuhan jamur jenis *Malassezia* yang lebih tinggi, adanya kegagalan sistem kekebalan tubuh dalam merespon reaksi inflamasi akibat jamur, dan akan mengakibatkan kegagalan terapi dibandingkan pada pasien non imunokompromais (WHO, 2007; Dunic *et al*, 2004). Mengobati dermatitis seboroik pada individu dengan HIV bisa menjadi sulit bahkan pada penyakit ringan hingga sedang. Pasien mungkin perlu menggunakan antijamur oral dan topikal serta kortikosteroid untuk jangka waktu tertentu. Jika terjadi superinfeksi, dapat dipertimbangkan antibiotik (WHO, 2007; Dunic *et al*, 2004).

Perkembangan pengobatan umum harus dimulai dengan antijamur topikal yang dapat dikombinasikan dengan kortikosteroid topikal. Selanjutnya, pemberi resep dapat mencoba penghambat kalsineurin topikal (takrolimus dan pimekrolimus). Pasien yang tidak merespon pengobatan topikal akan membutuhkan terapi oral dengan antijamur tetapi, perlu diketahui interaksi karena kebanyakan antijamur memengaruhi sistem sitokrom P450 (Abe, 2015; WHO, 2007).

Pada kasus, pasien didiagnosis dermatitis seboroik berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang dan pasien diterapi dengan kombinasi topikal antifungal dan steroid dan memberikan respon baik. Toksoplasmosis serebri adalah penyakit infeksi oportunistik yang sering menyerang penderita HIV dan merupakan penyebab paling sering untuk abses serebral. Penyakit ini disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii*, yang merupakan penyakit parasit zoonotic yang dapat ditularkan ke manusia. Parasit ini merupakan golongan protozoa yang bersifat obligat

intraseluler. *Toxoplasma* ditemukan di sebagian besar populasi dunia dan merupakan penyebab tersering dari penyakit infeksi otak pada penderita HIV. Pada individu imunokompeten, parasit menyebabkan infeksi kronis persisten, namun pada individu dengan immunosupresi, reaktivasi parasit dapat terjadi terutama jika jumlah sel CD4 kurang dari 200 sel/ μ L. Infeksi oportunistik oleh *T. gondii* pada HIV berhubungan dengan deplesi sel T CD4, penurunan produksi IL-12 dan interferon gamma, perubahan aktivitas sitotoksik limfosit T, serta penurunan ekspresi CD154. Gejala toksoplasmosis serebri antara lain demam dan gejala fokal neurologis seperti nyeri kepala, kejang hingga penurunan kesadaran. Penegakan diagnosis dapat melalui pemeriksaan serologis (antibodi IgG), radiologis (CT atau MRI otak), atau pemeriksaan molekular (PCR DNA *T. gondii*). Pilihan pengobatan toksoplasmosis otak di Indonesia untuk fase akut adalah kombinasi pirimetamin dan klindamisin disertai dengan asam folat diberikan selama 6 minggu. Dapat pula diberikan kombinasi pirimetamin dan sulfadoksin yang kombinasinya menunjukkan aktivitas sinergis dalam mengeradikasi *Toxoplasma gondii* karena dapat menyebabkan inhibisi secara terus menerus terhadap jalur sintesis asam folat (Basavaraju, 2016).

Pada kasus, pasien memiliki riwayat gejala neurologis berupa nyeri kepala dan penurunan kesadaran. Hasil pemeriksaan penunjang serologis IgG anti toxo didapatkan nilai reaktif. Proses penularan virus HIV melalui beberapa cara yaitu secara horizontal melalui hubungan seksual dan melalui darah yang terinfeksi, atau secara vertikal penularan dari ibunya ke bayi yang dikandungnya. AIDS dikelompokkan dalam infeksi menular seksual karena paling banyak ditularkan melalui hubungan seksual (95%). Cairan tubuh yang paling banyak mengandung HIV adalah air mani, cairan vagina/serviks, dan darah sehingga penularan utama HIV adalah melalui 4 jalur yang melibatkan cairan tubuh tersebut, yaitu jalur hubungan seksual (homoseksual /

heteroseksual), jalur pemindahan darah atau produk darah (transfusi darah, alat suntik, alat tusuk tato, tindik, alat bedah, dokter gigi, alat cukur dan melalui luka kecil di kulit), jalur transplantasi alat tubuh, jalur transplasental janin dalam kandungan ibu hamil dengan infeksi HIV dan infeksi perinatal. Kondisi imunitas yang menurun seperti pada penderita HIV dapat menjadi faktor risiko dari SSJ.² Pada penderita dengan infeksi HIV, insiden penyakit ini meningkat sampai 1000 kali lebih sering dibandingkan penderita normal, dengan rata – rata 1 kasus per 1000 populasi HIV positif per tahun (Rajput *et al*, 2015).

Pemberian ARV diindikasikan pada semua ODHA berapapun jumlah CD4 nya dikarenakan tanpa pemberian ARV sebagian besar ODHA akan menuju secara progresif yang ditandai dengan menurunnya kadar CD4, kemudian berlanjut hingga kondisi AIDS, dan dapat berakhir kematian. Tujuan utama pemberian ARV ini adalah untuk mencegah morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan HIV. Panduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa termasuk ibu hamil dan menyusui terdiri dari 2 obat kelompok *nucleoside reverse-transcriptase inhibitors* (NRTI) dan 1 obat kelompok *non nucleoside reverse-transcriptase inhibitors* (NNRTI), yaitu TDF + 3 TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk kombinasi dosis tetap atau AZT + 3TC +NVP atau AZT + 3TC + EFV + TDF + 3TC (atau FTC) + NVP atau TDF + 3TC (atau FTC) + EFV (Rajput, 2015).

Pada kasus, penderita didapatkan telah terinfeksi HIV dan terdiagnosis di RS dan pasien saat ini belum mendapatkan terapi ARV. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien dengan SSJ / NET adalah pemeriksaan darah lengkap, biopsi kulit untuk pemeriksaan histopatologi, dan imunofluoresensi, meskipun secara klinis sudah jelas, sebab ini merupakan satu-satunya cara untuk menyingkirkan diagnosis lainnya. Pada pemeriksaan darah lengkap akan didapatkan hasil berupa leukositosis yang tidak spesifik yang mungkin menunjukkan adanya

infeksi bakteri sekunder. Hasil pemeriksaan histopatologi pada lesi awal ditandai adanya apoptosis keratinosit yang jarang di lapisan suprabasal dan kemudian dengan cepat mengenai seluruh ketebalan kulit dan pengelupasan subepidermal. Tampak infiltrat sel mononuklear padat pada papila dermis, terutama limfosit dan makrofag.¹⁷ Diagnosis pada pasien ditegakkan secara klinis dan tidak dilakukan pemeriksaan histopatologi maupun pemeriksaan imunofluoresens. Pada pemeriksaan laboratorium pasien tidak didapatkan adanya leukositosis.

Penatalaksanaan SSJ / NET pada fase akut meliputi penilaian keparahan dan prognosis penyakit, identifikasi segera dan penghentian obat yang dicurigai, penanganan suportif dan pengobatan spesifik (Basavaraju, 2016). Penghentian konsumsi obat penyebab merupakan hal yang paling penting untuk keberhasilan terapi dan peningkatan *survival* untuk penderita SSJ / NET yang diinduksi oleh obat. Pada kasus yang meragukan, obat-obat yang tidak penting sebaiknya dihentikan terutama obat-obatan yang diberikan dalam 8 minggu terakhir.^{1,18} Penanganan suportif terdiri dari mempertahankan keseimbangan hemodinamik dan mencegah komplikasi yang mengancam nyawa. Menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit merupakan elemen penting dalam terapi suportif. Cairan intravena harus diberikan, temperatur ruangan dijaga 28-30°C, kebutuhan nutrisi dipenuhi, penanganan luka dilakukan secara aseptik dan hati-hati, pemberian antibiotik, perawatan mata dan menjaga kebersihan rongga mulut juga merupakan bagian dari terapi suportif (Allonore *et al*, 2008; Rajput *et al*, 2015).

Terapi SSJ ataupun NET dengan menggunakan kortikosteroid hingga saat ini masih kontroversial, Penelitian yang dilakukan pada 12 pasien dengan SSJ yang diterapi dengan terapi denyut deksametason 1,5 mg/kg/hari intravena selama 3 hari berturut-turut menunjukkan progresi penyakit berhenti pada hari ketiga dan penyembuhan

terjadi dalam 3 minggu. Namun, penelitian lainnya menunjukkan kematian lebih tinggi pada kelompok yang diterapi dengan steroid yakni sebesar 66% dibandingkan kelompok yang tidak mendapat steroid yaitu 33%. Pemberian kortikosteroid lebih dari 48 jam berhubungan dengan risiko infeksi lebih tinggi, waktu rawat inap lebih lama dan meningkatnya mortalitas (Dunic *et al*, 2004).

Pada kasus, penderita mendapatkan terapi berupa eliminasi obat yang dicurigai (sulfadoksin - pirimetamin, klindamisin, parasetamol), pemberian deksametason 10 mg - 10 mg - 10 mg intravena yang diturunkan hingga menjadi metilprednisolon sediaan oral 16 mg tiap 12 jam dalam waktu 14 hari, dan dua hari kemudian diturunkan kembali dosisnya diberikan konseling informasi dan edukasi (KIE). Komplikasi SSJ / NET selama fase akut yang paling sering terjadi adalah sepsis. Komplikasi lain yang dapat terjadi antara lain adalah kegagalan sistem organ multipel, komplikasi pada paru, mata, hipopigmentasi atau hiperpigmentasi pada kulit, distrofi kuku, komplikasi pada vulva dan vagina seperti sinekia. Oleh karena komplikasi dan gejala sisa yang dapat terjadi, maka disarankan semua penderita yang sembuh dari SSJ / NET harus dievaluasi beberapa minggu setelah keluar rumah sakit, termasuk dilakukan pemeriksaan oftalmologi (Allonore *et al*, 2008).

Sistem penilaian dengan *Scoring System for Patients with Epidermal Necrolysis* (SCORTEN) digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit dan prognosis terjadinya mortalitas pada penderita SSJ maupun NET. Terdapat tujuh parameter sebagai faktor risiko untuk menentukan persentase *mortality rate* dari SSJ / NET ini. Faktor prognostik pada SCORTEN antara lain adalah umur lebih dari 40 tahun, nadi > 120 kali/menit, keganasan, luas area kulit yang terlibat > 10%, kadar urea serum > 10mM/L, kadar serum bikarbonat < 20mM/L, dan kadar glukosa serum >14mM/L yang masing-masing memiliki skor 1. Interpretasi SCORTEN yaitu 0-1

memiliki *mortality rate* 3,2%, skor 2 dengan *mortality rate* 12,1%, skor 3 dengan *mortality rate* 35,8%, skor 4 dengan *mortality rate* 58,3% dan skor 5 dengan *mortality rate* 90% (Rajput *et al*, 2015). Pada kasus, hasil SCORTEN pada hari rawat ke-1 didapatkan nilai 1 yaitu faktor risiko yang terpenuhi adalah luas area yang terlibat >10 %, sehingga didapatkan angka mortalitas 3,2%. Sistem skoring ini seharusnya dilakukan ulang pada hari ke 3 (Allonore *et al*, 2008; Basavaraju, 2016).

Penghentian obat dini pada kasus SSJ dan NET akan memberikan prognosis yang baik. Sedangkan usia yang lebih tua, area pengelupasan epidermis yang lebih luas, terlambatnya pengobatan ke rumah sakit dan trombositopenia pada fase awal berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. Selain itu, obat dengan waktu paruh yang panjang umumnya memiliki risiko kematian yang lebih tinggi (Basavaraju, 2016). Pasien pada mengalami perbaikan klinis setelah 14 hari perawatan. Infeksi HIV pada penderita tidak mempengaruhi prognosis SSJ / NET sendiri, maka prognosis pada kasus ini adalah *dubius ad bonam*.

KESIMPULAN

Dilaporkan satu kasus sindrom nekrolisis epidermal toksik pada pasien dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* dengan toksoplasmosis serebri dan dermatitis seboroik. Diagnosis pada pasien ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pasien diketahui memiliki riwayat mengkonsumsi obat antiprotozoal antibiotika dan analgetik-antipiretik selama 2 minggu sebelum munculnya gejala. Pada pemeriksaan status dermatologi didapatkan konjungtiva yang hiperemis, makula eritema dan purpura multipel serta erosi multipel pada kulit dan mukosa. Luas permukaan tubuh yang mengalami pengelupasan sebesar 36%. Pasien ditata laksana dengan mengeliminasi obat yang dicurigai, pemberian kortikosteroid sistemik, dan terapi

suportif yang mencakup pemberian cairan, perawatan luka dengan kompres terbuka, antifungal, dan antiinflamasi topikal. Pada pengamatan lanjutan ditemukan perkembangan perluasan lesi kulit dan mukosa, namun dengan keadaan umum yang baik. Pasien diberikan konseling, informasi, dan edukasi mengenai kondisi penyakit saat ini. Prognosis pada pasien adalah dubius ad bonam. Terapi untuk infeksi oportunistik pada pasien dengan infeksi HIV stadium lanjut kerap melibatkan penggunaan obat-obatan yang berisiko tinggi menginduksi reaksi hipersensitivitas. Oleh karena itu, pemberiannya harus dilakukan secara hati-hati dengan pengawasan akan kemungkinan terjadinya reaksi sehingga diagnosis dini dan tata laksana yang tepat dapat segera diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abe, R. (2015). Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review. *Journal of Dermatology*, 42: 42-48.
- Allanore, L.V., Roujeau, J.C. (2008). *Epidermal Necrolysis (Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis)* In: Wolff K, Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J. Eds, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill.
- Anonim. (2019). Buku Register Kunjungan Sub Bagian Imunologi, Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah. Denpasar; 2014 - April 2019.
- Basavaraju, A. (2016). Toxoplasmosis in HIV Infection: An Overview. *Trop Parasitol*, 6 (2):129-135.
- Caumes, E., Bocquet, H., Guernonprez, G., Rogeaux, O., Bricaire, F., Katlama, C., Gentilini, M. (1995). Adverse Cutaneous Reactions to Pyrimethamine Sulfadiazine and Pyrimethamine/Clindaycin in Patients with AIDS and Toxoplasmic Encephalitis. *Clin Infect Dis.*, 21: 656-658.
- Dodiuk-Gad, R.P., Chung, W.H., Valeyrie-Allanore, L., Shear, N.H. (2015). Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*, 16 (6): 475-493.
- Downey, A., Jackson, C., Harun, N., Cooper, A. (2012). Toxic Epidermal Necrolysis: Review of Pathogenesis and Management. *J Am Acad Dermatol*, 66 (6): 995-1003.
- Dunic, I., Vesic, S., Jevtovic, D.J. (2004). Oral Candidiasis and Seborrheic Dermatitis in HIV-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. *HIV Med*, 5: 50-54.
- Harr, T., French, L.E. (2010). Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome. In: *Orphanet Journal of Rare Disease*, 5(39): 1-11.
- James, W.D., Berger, T.G., Elston, D.M. (2000). *Contact Dermatitis and Drug Eruption. Andrew's Diseases of The Skin and Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier.
- Kasprzyk, J.C., Krzeminska, A.P., Zabolska, I.O. (2015). Toxic Epidermal Necrolysis. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 47(3): 257-262.
- Lyell, A. (1956). Toxic Epidermal Necrolysis: An Eruption Resembling Scalding of The Skin. *Br J Dermatol*, 68: 355-361
- Murtiastutik, D. (2009). *AIDS. Dalam: Buku Ajar Infeksi Menular Seksual*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Phillips-Howard, P.A., West, L.J. (1990). Serious Adverse Drug Reactions to Pyrimethamine-Sulphadoxine, Pyrimethamine-Dapsone and to Amodiaquine in Britain. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83 (2): 82-85.
- Rajput, R., et al. (2015). Paracetamol Induced Stevens Johnson Syndrome: A Rare Case Report. *Contemporary Clinical Dentistry*, 6: 278-81.
- Saavedra, A., Johnsn, R.A. (2008). *Cutaneous Manifestation of Human Immunodeficiency Virus Disease*.

In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Eds, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th Ed. New York: McGraw Hill.

WHO. (2007). Case Definitions of HIV for Surveillance and revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. *WHO*.

Wong, A., et al. (2016). *Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review. Rev Assoc MeD Bras*, 62 (5): 468-473.