Fixed drug eruption pada perioral akibat obat golongan quinolone

Nur Khamilatusy Solekhah^{1*}, Rochman Mujayanto²

¹Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muhammadiyah Semarang, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia

*Korespondensi: nurkhamilatusy@gmail.com

Submisi: 30 Juli 2018; Penerimaan: 12 Oktober 2018; Publikasi online: 31 Desember 2018

DOI: [10.24198/jkg.v30i3.20003](https://doi.org/10.24198/jkg.v30i3.20003)

ABSTRAK

Pendahuluan: *Fixed Drug Eruption* (FDE) adalah salah satu diagnosis reaksi hipersensitivitas tipe 4 yang bermanifestasi di kulit berbentuk makula merah kebiruan dan kadang-kadang bula diatasnya, serta muncul ditempat yang sama apabila terpapar obat yang sama. Tujuan laporan kasus ini untuk memberikan informasi mengenai reaksi hipersensitivitas berupa *fixed drug eruption* pada perioral akibat obat golongan quinolone. **Laporan kasus:** Pasien mengeluhkan bibir atas sebelah kanan tebal dan berwarna biru keunguan, setelah minum obat *levofloxacin* (golongan quinolone). Pasien memiliki riwayat beberapa waktu yang lalu pernah mengalami kondisi yang sama dan dilokasi yang sama, setelah minum obat *ciprofloxacin* (golongan quinolone). Mekanisme *fixed drug eruption* terjadi karena hapten obat berikatan dengan sel basal keratinosit atau dengan melanosit pada lapisan basal epidermis menyebabkan pelepasan sitokin seperti TNF- α , keratinosit mengekspresikan ICAM-1 yang menarik sel CD8⁺ yang kemudian bertahan di lokasi lesi. Sel CD8⁺ memberikan memori fenotip, sehingga ketika paparan obat terulang, respon akan berkembang lebih cepat pada lokasi yang sama. Penatalaksanaan kasus dengan menghentikan penggunaan obat penyebab dihentikan dan pemberian *methylprednisolone* 4mg selama 10 hari. Lesi pada perioral warnanya memudar, tetapi tidak hilang dan menetap. **Simpulan:** Pasien *fixed drug eruption* dapat sembuh dengan menghentikan obat yang diduga sebagai alergen, serta diberikan anti inflamasi kortikosteroid, meskipun Lesi pada perioral warnanya memudar, tetapi tidak hilang dan menetap.

Kata kunci : *Fixed drug eruption, quinolone, perioral*

Fixed drug eruption in the perioral due to quinolone medications

ABSTRACT

Introduction: *Fixed drug eruption* (FDE) is one diagnosis of type 4 hypersensitivity reactions manifests on bluish-red macular skin and sometimes with the presence of bullae, and appears at the same place when exposed to the same type of medication. The purpose of this case report was to provide information regarding hypersensitivity reactions in the form of *fixed drug eruption* (FED) in the perioral due to quinolone medications. **Case report:** The patient was presented with a chief complaint of the thick and purplish blue right upper lip after taking the *levofloxacin* (quinolone group drug). Patients had a history of experiencing the same condition and in the same location after taking *ciprofloxacin* (quinolone group drug) quite some times before. Mechanism of *fixed drug eruption* occurred because the drug's hapten was bound to the keratinocytes basal cell or with melanocytes in the epidermis basal layer causing the release of cytokines such as TNF- α . Keratinocytes expressed ICAM-1 that attract CD8⁺ cells which then persisted at the lesion site. CD8⁺ cells provided a phenotypic memory so that when drug exposure was repeated, the response at the same location will develop faster. Management of cases was performed by stopping the use of the causative drug and administration of 4 mg of *methylprednisolone* for 10 days. The perioral lesions colour was faded but had not lost and still maintained. **Conclusion:** *Fixed drug eruption* patient was able to recover by stopping the use of the drugs suspected as allergens, and administration of anti-inflammatory corticosteroids, even though the lesions had not lost and still maintained, but the perioral lesions colour was fading.

Keywords: *Fixed drug eruption, quinolone, perioral.*

PENDAHULUAN

Erupsi obat dapat terjadi akibat efek samping pemakaian obat. Erupsi obat dapat terjadi dari erupsi ringan sampai erupsi berat yang dapat menyebabkan kematian. Obat makin lama makin banyak digunakan oleh masyarakat, sehingga reaksi terhadap obat juga meningkat yaitu reaksi simpang obat (*adverse drug reaction*).¹⁻³ FDE merupakan salah satu erupsi kulit yang sering dijumpai. Kelainan ini umumnya berupa eritema dan vesikel berbentuk bulat atau lonjong. Kemudian meninggalkan bercak hiperpigmentasi yang lama.^{1,4} *Fixed drug eruption* (FDE) merupakan salah satu bentuk erupsi kulit karena obat yang unik. FDE ditandai oleh makula hiperpigmentasi dan kadang-kadang bula diatasnya, yang dapat muncul kembali ditempat yang sama bila minum obat yang sama. FDE adalah erupsi alergi obat yang sering dicetuskan oleh obat atau bahan kimia. Tidak ada faktor etiologi lain yang dapat mengeliminasi.⁵⁻⁷

Sekitar 10% FDE terjadi pada anak dan dewasa, usia paling muda yang pernah dilaporkan adalah 8 bulan. Kajian oleh Noegrohowati dalam partogi⁵ mendapatkan FDE (63%), sebagai manifestasi klinis erupsi alergi obat terbanyak dari 58 kasus bayi dan anak, disusul dengan erupsi eksantematosus (3%) dan urtikaria (12%). Jumlah kasus bertambah dengan meningkatnya usia, hal tersebut mungkin disebabkan paparan obat yang bertambah.^{5,8}

Dua puluh dua persen dari bentuk manifestasi reaksi simpang obat pada kulit adalah jenis FDE. Banyak obat yang dilaporkan dapat menyebabkan FDE, yang paling sering dilaporkan adalah phenolphthalein, barbiturate, sulfonamide, tetrasiklin, antipiretik pyrazolone dan obat anti inflamasi non steroid. Obat-obat yang dapat menyebabkan FDE adalah obat antibiotik (tetrasiklin, penisilin, metronidazol, quinolone, dll), obat anti inflamasi non steroid (aspirin, ibuprofen dan parasetamol).^{5,9,10}

Fixed drug eruption merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan lesi pada kulit dengan batas yang jelas, bentuk oval, soliter, atau multipel, warna merah sampai coklat. Lesi umumnya muncul 30 menit sampai 8 jam setelah penggunaan obat. Ciri khas FDE adalah lesi akan muncul di tempat yang sama jika pasien kembali terpapar dengan obat yang diduga sebagai penyebab FDE. Munculnya

lesi pada kulit juga sering disertai dengan sensasi rasa seperti terbakar.^{2,3,8}

Tujuan laporan kasus ini untuk memberikan informasi mengenai reaksi hipersensitivitas berupa *fixed drug eruption* pada perioral akibat obat golongan quinolone.

LAPORAN KASUS

Kunjungan pertama (6 Juli 2015), dari hasil pemeriksaan subjektif pasien datang dengan keluhan bibir atas kanan terdapat bercak berwarna keunguan. Bercak tersebut muncul 2 hari yang lalu. Sebelumnya pasien mengkonsumsi obat antibiotik levofloxacin, setelah 1 hari konsumsi obat tersebut area bibir atas kanan berwarna kecoklatan muda dan masih tampak sedikit menyerupai warna kulit bibir, kemudian 2 hari setelah itu area pada bibir atas kanan tersebut menjadi lebih jelas berwarna keunguan. Bercak tersebut dirasakan oleh pasien tidak sakit tetapi rasanya seperti tebal pada bibir tersebut. Sebelumnya pasien pernah mengalami seperti ini juga, setelah mengkonsumsi obat ciprofloxacin dan bercak muncul di bibir atas kanan juga, tetapi setelah tidak mengkonsumsi antibiotik tersebut bercak tersebut lama-kelamaan hilang. Pemeriksaan objektif terdapat lesi berbentuk makula berukuran 10 mm, berjumlah 1, terletak pada labial superior dextra, tidak sakit, berwarna keunguan, berbentuk bulat dengan batas jelas. Dari hasil penilaian atau assesment pasien didiagnosis mengalami *fixed drug eruption*. Penatalaksanaan kasus pada kunjungan pertama yaitu berhenti konsumsi antibiotik levofloxacin dan antibiotik yang satu golongan dengan antibiotik tersebut, pemberian metilprednisolon tablet 8 mg 3x1, pemberian krim kortikosteroid 3x1 dan pemberian suplemen penambah daya tahan tubuh (imunus).

Pada Kunjungan 2 (13 Juli 2015), dari hasil pemeriksaan terdapat lesi berbentuk makula berukuran 10 mm, berjumlah 1, terletak pada labial superior dextra, tidak sakit, berwarna kecoklatan, berbentuk bulat dengan batas jelas. Saat ini tampak lesi berwarna coklat keunguan. Dan berbeda dengan keadaan pada kunjungan pertama dimana warna lesi berwarna keunguan cerah.

Pada Kunjungan 3 (24 Juli 2015) dari hasil pemeriksaan terdapat lesi berbentuk makula berukuran 10 mm, berjumlah 1, terletak pada labial superior dextra, tidak sakit, berwarna kecoklatan,

Gambar 1. *Fixed drug eruption* pada kunjungan pertama

Gambar 2. Hasil pemeriksaan di poli kulit

Gambar 3. Obat-obatan untuk FDE

berbentuk bulat dengan batas jelas. Saat ini warna lesi sedikit menghilang dan berwarna kecoklatan. Hasil assesment pasien didiagnosa mengalami *fixed drug eruption*.

Kunjungan 4 (1 Agustus 2015) dari hasil pemeriksaan terdapat lesi berbentuk makula berukuran 10 mm, berjumlah 1, terletak pada labial superior dextra, tidak sakit, berwarna kecoklatan, berbentuk bulat dengan batas jelas. Saat ini warna lesi sudah terlihat menyerupai warna bibir.

PEMBAHASAN

Diagnosa FDE pada kasus ini ditegakkan berdasarkan pemeriksaan subjektif dan pemeriksaan objektif. Dari anamnesis diketahui keluhan utama berupa timbulnya bercak kehitaman muncul pada sekitar mulut. Sebelumnya pada tahun 2010 penderita pernah mengalami sakit

Gambar 4. *Fixed drug eruption* kunjungan kedua

Gambar 5. *Fixed drug eruption* kunjungan ketiga

Gambar 6. *Fixed drug eruption* kunjungan keempat

seperti ini dengan bercak kehitaman yang hanya muncul pada bibir saja. Seperti yang kita ketahui *fixed drug eruption* disebabkan oleh pemakaian obat-obatan dengan lesi eritematous dan berubah menjadi keunguan atau kehitaman yang muncul pada tempat yang sama dimana pada paparan dengan obat berikutnya akan menyebabkan penambahan jumlah lesi.⁵

Pemeriksaan fisik lesi pada daerah mulut pada pasien ini, sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa tempat predileksi FDE di sekitar mulut, terutama di daerah bibir dan daerah penis pada laki-laki, sehingga sering disangka penyakit kelamin. Tetapi dengan anamnesis yang teliti, adanya residif ditempat yang sama dan gambaran klinisnya, diagnosis FDE dapat ditegakkan.⁵ Yang menjadi faktor penyebab timbulnya FDE pada kasus ini adalah pemaparan pertama dengan obat penyebab, dosis obat dan pemberian obat ulangan, dimana pada pemaparan

pertama dapat menyebabkan terjadinya reaksi komplisit antigen-antibodi dan beberapa reaksi kulit tergantung dari dosis dan akumulasi toksik obat. Pemakaian obat penyebab yang berulang mengakibatkan bertambahnya jumlah lesi.¹²

Anamnesa yang diperoleh pada kasus ini diduga obat penyebab terjadinya FDE adalah levofloxacin. Levofloxacin termasuk antibiotik golongan quinolone. Quinolone merupakan bakterisida karena menghambat lepasnya untai DNA yang terbuka pada proses superkoil dengan menghambat DNA girase (enzim yang menekan DNA bakteri menjadi superkoil). Levofloxacin aktif terhadap organisme Gram positif dan Gram negatif. Memiliki aktivitas yang lebih besar terhadap pneumokokus dibandingkan siprofloksasin. Levofloxacin diindikasikan untuk *community acquired pneumonia* tapi sebagai terapi lini kedua. Di Indonesia, obat ini tidak disetujui untuk pengobatan infeksi kulit dan jaringan lunak karena banyak ditemukan stafilokokus yang resisten. Penggunaan obat ini sebaiknya dihindarkan pada MRSA (*methicillin-resistant staphylococcus aureus*). Golongan antibiotika Quinolone umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Efek sampingnya yang terpenting ialah pada saluran cerna dan susunan saraf pusat. Manifestasi pada saluran cerna, terutama berupa mual dan hilang nafsu makan, merupakan efek samping yang paling sering dijumpai. Efek samping pada susunan saraf pusat umumnya bersifat ringan berupa sakit kepala, vertigo, dan insomnia. Efek samping yang lebih berat dari Quinolone seperti psikotik, halusinasi, depresi dan kejang jarang terjadi.¹³

Reaksi kulit terhadap obat dapat terjadi melalui mekanisme imunologik atau non imunologik. Yang dimaksud dengan erupsi obat adalah alergi terhadap obat yang terjadi melalui mekanisme imunologik. Hal ini terjadi pada pemberian obat kepada pasien yang sudah mempunyai hipersensitivitas terhadap obat tersebut disebabkan oleh berat molekulnya yang rendah, biasanya obat itu berperan pada mulanya sebagai antigen yang tidak lengkap atau haptan. Obat atau metaboliknya yang berupa haptan, harus berkombinasi terlebih dahulu dengan protein, misalnya jaringan, serum atau protein dari membran sel untuk membentuk kompleks antigen yaitu kompleks haptan protein. Kecuali ialah obat-obat dengan berat molekul yang tinggi yang dapat berfungsi langsung

sebagai antigen yang lengkap. Berat molekul obat levofloxacin adalah 361,28 g/mol dimana berat molekulnya kurang dari 1000 g/mol.¹

Lesi FDE biasanya muncul dalam 2 jam setelah terpapar obat penyebab. Sel-sel mast lokal dari sekitar epidermis pada lesi FDE bisa mudah diaktifkan setelah kulit terpapar obat penyebab. Kemudian sel intraepidermal CD8+T aktif, sel intraepidermal CD8+T didalam lesi FDE memiliki peran utama dalam pembangunan kerusakan jaringan. Sel mast berkontribusi pada aktivasi sel intraepidermal CD8+T melalui induksi molekul adhesi sel pada keratinosit. Lesi berkembang, keratinosit dibunuh langsung oleh sel intraepidermal CD8+T. Sel intraepidermal CD8+T membunuh keratinosit dan melepaskan sejumlah besar sitokin seperti IFN γ . Sitokin atau adhesi molekul dimediasi secara tidak spesifik merekrut CD4+, sel CD8+T dan neutrofil ke tempat jaringan spesifik tanpa pengakuan antigen segolongan mereka. Kemudian kerusakan jaringan meningkat sehingga memberikan kontribusi untuk tahap akhir perkembangan lesi FDE.^{3,11,14}

Fixed drug eruption termasuk dalam reaksi hipersensitivitas tipe IV atau tipe lambat yang dimediasi oleh sel-sel imun. Reaksi hipersensitivitas tipe IV dibagi menjadi 4 yaitu tipe IVa, tipe IVb, tipe IVc dan tipe IVd. Tipe IVa yang memicu pelepasan sitokin Th1 dan melibatkan aktivasi monosit. Tipe IVb yang memicu pelepasan sitokin Th2 dan melibatkan aktivasi eosinofil. Tipe IVc yang menstimulasi sel T dan memicu aktivasi sel limfosit T sitotoksik. Dan tipe IVd dimana produksi IL-8/CXCL8 oleh drug-specific T cells menstimulasi neutrofil ke kulit.¹⁵ *Fixed drug eruption* termasuk dalam tipe IVc dimana sel T sitotoksik (CD4 dan CD8) mempunyai peranan yang penting pada respons imun dan eksanтем yang diinduksi oleh obat.^{3,15}

Reaksi hipersensitivitas pada kulit diperparah oleh sel T CD4/CD8, tergantung mekanisme bagaimana antigen dipresentasikan. Sifat antigen yang menimbulkan reaksi hipersensitivitas pada kulit umumnya berupa molekul kecil sangat reaktif. Molekul itu dapat dengan mudah melakukan penetrasi pada kulit. Molekul yang telah mengadakan penetrasi pada kulit dapat melakukan reaksi yang selanjutnya akan diproses oleh APC (*Antigen Presenting Cells*) menjadi kompleks haptan.¹⁵⁻¹⁷

Hipersensitivitas kulit mempunyai 2 fase yaitu, fase sensitisasi dan fase elisitasi. Selama fase sensitisasi sel langerhans pada kulit mengambil dan memproses antigen dan bermigrasi ke *lymph node*. Pada *lymph node* sel langerhans mengaktivasi sel T sehingga terbentuk sel T memori. Pada fase elisitasi, pemaparan selanjutnya setelah fase sensitisasi akan terjadi presentasi antigen terhadap sel T memori pada dermis dan terjadi pelepasan sitokin oleh sel T seperti IL-17 dan IFN γ . Serangkaian mekanisme ini akan menstimulasi keratinosit epidermis untuk melepaskan IL-1 dan IFN γ . Sitokin akan meninggalkan respon inflamasi dengan cara menginduksi migrasi monosit masuk ke daerah luka dan matang menjadi makrofag dan dengan cara merekrut sel T lebih banyak.¹⁸

Ciri khas lesi *fixed drug eruption* dapat menjadi rekuren pada tempat yang sama. Obat yang masuk dianggap sebagai hapten yang berikatan dengan sel basal keratinosit atau dengan melanosit pada lapisan basal epidermis menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi. Kemudian menyebabkan pelepasan sitokin seperti TNF- α , keratinosit mengekspresikan ICAM-1, ICAM-1 akan mendorong sel T (CD4 dan CD8) berpindah ke lokasi lesi ini. Sel CD8 datang dan bertahan di lokasi lesi akan menyebabkan kerusakan jaringan yang terus-menerus akibat produk inflamasi seperti TNF- α , sel CD4 memproduksi IL-10 yang menekan imun yang menyebabkan lesi yang terus aktif. Bila lesi sudah hilang IL-15 yang diekspresikan keratinosit akan membantu mempertahankan sel CD8 yang akan memberikan memori fenotip, sehingga ketika paparan obat terulang, respon akan berkembang lebih cepat pada lokasi yang sama.¹⁹

Erupsi obat dapat terjadi akibat efek samping pemakaian obat.¹ *Fixed drug eruption* adalah erupsi alergi obat yang sering dicetuskan oleh obat atau bahan kimia.^{5,12,13} *Fixed drug eruption* termasuk dalam reaksi hipersensitivitas tipe IV atau tipe lambat yang dimediasi oleh sel-sel imun⁹. Ciri khas lesi *fixed drug eruption* dapat menjadi rekuren pada tempat yang sama.^{16,17,19}

Patogenesis dari FDE belum sepenuhnya dipahami, tetapi sel-T CD8 epidermal yang bertahan di lesi kulit berperan dalam memori imunologis yang mengalami re-aktivasi ketika terjadi paparan yang berulang. Sel T dinamakan sel T-efektor memori. Reaktivasi tergantung dari obat dan

vehikel dan biasanya terlihat setelah 24 jam dan hanya terbatas pada lesi kulit.^{9,10,14} Lesi FDE akan sembuh secara spontan dengan menghindari obat penyebab. Pengobatan tambahan diberikan untuk menghilangkan gejala-gejala yang ada, seperti antihistamin dan kortikosteroid topikal. Tujuan utama pengobatan adalah untuk mengidentifikasi obat penyebab dan menghindarinya. Hipersensitivitas yang diperantarai oleh sel berperan pada FDE dan tes oral merupakan metode yang paling baik untuk mengidentifikasi obat penyebab.^{2,11}

SIMPULAN

Pasien *fixed drug eruption* dapat sembuh dengan menghentikan obat yang diduga sebagai alergen, serta diberikan anti inflamasi kortikosteroid, meskipun Lesi pada perioral warnanya memudar, tetapi tidak hilang dan menetap.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djuanda A, Hamzah M, Aisah S. Ilmu penyakit kulit dan kelamin 3th ed. Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 1999. h. 139-42.
2. Regezi J, Sciubba J, Jordan R. *Oral pathology clinical pathological correlations* 6th ed. Elsevier: St. Louis Missouri 2012.
3. Vanini A, Hutomo M. *Manifestasi Klinis Sindroma DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptom)*. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin 2010;22(1):40-4.
4. Koan JEHP, Sayago I. *Fixed drug eruption*. Manado: e-repository Univ Sam Ratulangi. 2005.
5. Partogi D. *Fixed Drug Eruption*. Medan: e-repository USU 2009.
6. Shiohara T. *Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests*. Tokyo: . 2009
7. Hoetznecker W, Nageli M. *Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding*. Semin Immunopathol. 2016 Jan;38(1):75-86. DOI: [10.1007/s00281-015-0540-2](https://doi.org/10.1007/s00281-015-0540-2).
8. Susilowati A, Akib AAP, Satari HI. Gambaran klinis fixed drug eruption pada anak di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Sari Pediatri 2014;15(5):269-73.

9. Mariana Crano, Margarida, Goncalos. Fixed Drug Eruption to Cetirizine with Positive Lesional Patch Tests To The Three Piperazine Derivatives. *Int J Dermatol*. 2007 Jul;46(7):760-2.
10. Rahul S, Bhawana S, Prem, KV. *Fixed drug eruptions: causing drug, pattern of distribution and causality assessment in a leading tertiary care hospital*. *Int J Res Med Sci* 2016 Oct;4(10):4356-4358 [DOI: 10.18203/2320-6012](https://doi.org/10.18203/2320-6012).
11. Marrapu SP, Sanaka M, Ali SF, Shafiya S, Ram R, Nadendla RR. *Ofloxacin induced multiple fixed drug eruptions a case report*. *Int J Res in Pharmacology dan Pharmacotherapeutics* 2014;3(3):169-72.
12. Kalburacham. Penyakit kulit alergik: beberapa masalah dan usaha penanggulangan. Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Semarang: e-repository Univ Dipenogoro 2001.
13. Irtanti TW, Mahmud A, Rochaeni W. Antibiotik golongan quinolone dan floroquinolone. Malang: e-repository Univ Muhammadiyah 2015.
14. Shiohara T. *Fixed drug eruption: Pathogenesis and Diagnostic Tests*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(4):316-21. [DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832cda4c](https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832cda4c).
15. Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G. Buku ajar ilmu penyakit dalam 2th ed. Surabaya: Univ Airlangga 2015. h. 45-7.
16. Lee CH, Chen YC, Cho YT, Chang CY, Chu CY. *Fixed drug eruption: a retrospective study in a single referral center in northern taiwan*. *Dermatologica Sinica* 2012;30:11-5. [DOI:10.1016/j.dsi.2012.02.002](https://doi.org/10.1016/j.dsi.2012.02.002).
17. Wahlang JB, Sangma KA, Marak MD, Brahma DK, Lynrah KG. *Fixed drug eruption due to metronidazole: review of literature and a case report*. *Inter J Pharm Scie Res (IJPSR)* 2012;3(3):331-4.
18. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi dasar* 8th ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2008. h. 335-66.
19. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology* 6th ed. Mosby: London. 2001. h. 320-31.